



Universidad de Almería

Departamento de Química y Física

Área de Química Orgánica

**Preparación y Caracterización de Materiales Moleculares Multifuncionales Basados en Fósforo. Síntesis de 5-Triaceni-1,2,3-Triazoles mediante Reacciones *Click* Asistidas por Quelación**

**Preparation and Characterization of P-Based Multifunctional Materials. Synthesis of 5-Triazenyl-1,2,3-Triazoles through Chelation-Assisted *Click* Chemistry**

Yolanda Navarro García

Almería, marzo de 2021





Universidad de Almería

Departamento de Química y Física

Área de Química Orgánica

**Preparación y Caracterización de Materiales Moleculares Multifuncionales Basados en Fósforo. Síntesis de 5-Triacenil-1,2,3-Triazoles mediante Reacciones *Click* Asistidas por Quelación**

Tesis doctoral

**Preparation and Characterization of P-Based Multifunctional Materials. Synthesis of 5-Triazenyl-1,2,3-Triazoles through Chelation-Assisted *Click* Chemistry**

Ph. D. Thesis

Memoria para optar al grado de Doctor en Química

Autora: Yolanda Navarro García

Director: Fernando López Ortiz

Codirectora: María José Iglesias Valdés-Solís

Doctorado en Química Avanzada. Investigación en Química Orgánica.





Fdo.: El candidato a doctor

Yolanda Navarro García

**Fernando López Ortiz**, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Almería, y **María José Iglesias Valdés-Solís**, Profesora Titular de la Universidad de Almería,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada “**Preparación y Caracterización de Materiales Moleculares Multifuncionales Basados en Fósforo. Síntesis de 5-Triacetil-1,2,3-Triazoles mediante Reacciones *Click* Asistidas por Quelación**” ha sido realizada en el Departamento de Química y Física de la Universidad de Almería, bajo su dirección por la Graduada en Química **Yolanda Navarro García**, y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Almería, enero de 2021.

Fdo.: Fernando López Ortiz

Fdo.: María José Iglesias Valdés-Solís



## **Agradecimientos**

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores Fernando y María José la oportunidad de haber formado parte de su grupo de investigación durante estos años, por guiarme en esta etapa de enorme crecimiento personal, transmitiéndome los mejores valores para el futuro.

Al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por haber hecho posible el desarrollo de esta tesis doctoral gracias a la concesión de una ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU).

A la Universidad de Almería, a través del Plan Propio de Investigación y Transferencia, por la financiación obtenida para la realización de dos estancias de investigación en el Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia y el Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de California en San Diego para la obtención de la Mención Internacional en el Título de Doctor.

A los profesores Pilar Ocón (UAM), Francisco Lloret (ICMol) y Guy Bertrand (UCSD), por aceptarme como un miembro más de sus grupos de investigación durante las estancias realizadas durante la tesis. A todos los compañeros que allí conocí y que se convirtieron en parte de mi familia, con especial mención a Renato, Carlos, Shri, Victor y Yoly y Albert por abrirme las puertas de su casa y tratarme como a una hija durante la estancia en San Diego.

A todos mis compañeros de laboratorio y de área, por compartir innumerables “Desayunos y Meriendas”. A Ana Belén, mi hermana mayor, por hacer incluso los momentos más difíciles en el laboratorio, recuerdos inolvidables. A Raquel, mi segundo pilar de apoyo. A Miguel Ángel por su paciencia y buen hacer en mis comienzos en el laboratorio, a Eva y a Jesús por su ayuda y consejos. A Giovanna, Natalia, Álvaro, Raúl, Antonio Mayor, y todos aquellos que han pasado por el laboratorio y alrededores por aportar su granito de arena. A Mari Carmen y Jose, por traer cada día la chispa de alegría tan necesaria en el laboratorio.

Por último, a mi mitad Cristóbal y a mi familia y amigos, por darme aliento todos estos años, incluso en los momentos más complicados.



## Resumen

El objetivo de estudio de esta tesis doctoral es la aplicación de compuestos basados principalmente en fosfinamidas y fosfonamidas en la síntesis de materiales moleculares multifuncionales y como grupos directores en reacciones de cicloadición azida-alquino catalizadas por Cu(I). Los resultados obtenidos se discuten en 6 capítulos, precedidos de una introducción que contextualiza la investigación realizada y desemboca en los objetivos planteados. Al final de la memoria, se incluye un capítulo que resume todas las técnicas empleadas y las caracterizaciones de los nuevos compuestos obtenidos.

Los Capítulos 2, 3 y 4 están centrados en la obtención de nuevos imanes moleculares construidos a partir de compuestos orgánicos radicalarios. En el Capítulo 2, se describe el desarrollo de una metodología de acoplamiento C-N para la unión del radical 4-amino-TEMPO a una fosfinamida P-estereogénica *orto*-yodada, con la que se ha obtenido un ligando radicalario P-estereogénico con un rendimiento moderado. La caracterización del compuesto se ha llevado a cabo tanto en disolución mediante técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y de infrarrojo (IR), así como espectrometría de masas (HRMS), como en estado sólido a través de medidas de difracción de rayos X (XRD). El ligando se ha usado como precursor del primer complejo de Cu(II) P-estereogénico, que presenta una estructura en forma de hélice quiral y posee propiedades ferro- y antiferromagnéticas. El Capítulo 3 aborda la síntesis de ligandos fosforados portadores de varias unidades de espín que incluyen como conectores fragmentos fosfonamida, tiofosfonamida y diaril fosfinamida, así como la aplicación del ligando fosfonamido como bloque molecular para la síntesis de 6 complejos paramagnéticos basados en los cationes Cu(II), Co(II), Eu(III), Nd(III), Gd(III) y Tb(III), que se han caracterizado en estado sólido y mediante análisis elemental (AE). En todos los casos el ligando se une al metal únicamente a través del grupo P=O, quedando los fragmentos nitroxilo como radicales libres de coordinación. En el Capítulo 4, se estudia la aplicación directa del compuesto comercial 4-amino-TEMPO como ligando bidentado en la preparación de 4 complejos de Cu(II), uno de Co(II) y uno de Nd(III). De

todos ellos se obtuvo su estructura cristalina, y se encontró un comportamiento puramente antiferromagnético para los compuestos **122**, **123** y **124**, mientras que en **121** y **125** coexisten propiedades ferro- y antiferromagnéticas. El uso de diferentes mezclas de disolventes en la síntesis de los complejos de Cu(II), provoca la formación de estructuras completamente diferentes en las que el metal se une a una única unidad del ligando a través del grupo NH<sub>2</sub> (**120**), o a dos (**121**), a un ATEMPO y otro átomo de cobre mediante coordinación de tipo puente a través de un átomo de oxígeno (**124**), y una estructura tetraédrica en forma de cuadrado singular en la que el 4-amino-TEMPO actúa como ligando bidentado (**125**). Además, estudios de espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS) de los complejos de Cu(II) pusieron de manifiesto una conductividad de  $1.07 \times 10^{-5} \text{ S cm}^{-1}$  a 408 K para el compuesto **125**. El complejo **123** es el primer ejemplo de un complejo de ATEMPO con el metal lantánido, Nd(III), donde se genera una estructura con coordinación a 9 átomos procedentes de 4 hfac y 1 radical, muy poco usual en la literatura.

En el Capítulo 5, se detalla el descubrimiento de una nueva reacción basada en la química *click*, denominada como reacción de cicloadición azida-alquino-azida catalizada por Cu(I) (CuAACA). Dicha transformación da acceso a 1,2,3-triazoles 1,4,5-trifuncionalizados mediante una metodología eficiente y regioselectiva fundamentada en la capacidad de quelación que aportan grupos polares directores fosfonamida en la posición orto de azidas aromáticas. La reacción es aplicable a una gran variedad de alquinos portadores de grupos atractores y donadores de electrones y puede ser promovida por otros grupos funcionales como ácidos sulfónicos, óxidos de fosfina y fosfinamidas. Todos los productos se han caracterizado en disolución, y se han obtenido en dos de ellos monocristales que han permitido el estudio de su estructura en estado sólido. La reacción de *orto*-azido fosfonamidas con acetiluros de Cu(I) promueve la formación de los complejos diméricos de Cu(I) **213** y **214**, que han mostrado ser intermedios de la reacción CuAACA.

En el Capítulo 6 se ha llevado a cabo una primera aproximación a la química de los 5-triacenil-triazoles sintetizados mediante reacciones CuAACA que incluyen la metilación del NH triacénílico, la termólisis para dar 5-

arilamino-1,2,3-triazoles y 2*H*-1,2,3-triazoles, y el tratamiento con ácidos de Lewis, que conduce al primer derivado fosforado de una 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ona. Se han obtenido también dos compuestos de coordinación de Ag(I) y Hg(II), en los que el ligando se une al metal a través de los fragmentos P=O/triaceno generando complejos diméricos; y uno de Co(II), en el que la coordinación se produce mediante los grupos triazol/P=O. Estos complejos han puesto de manifiesto la excelente capacidad de los 5-triacenil-triazoles para actuar como ligandos quelantes.

Por último, en el Capítulo 7, se describe el primer ejemplo de un compuesto P-estereogénico derivado de TTF formado a través de una reacción de aminación reductora entre una aminofenil-fosfinamida quiral y formil-TTF con un rendimiento moderado. La presencia de dos sitios de coordinación con capacidad quelante lo hacen un excelente precursor de materiales multifuncionales. Se ha preparado también un nuevo ligando 5-triacenil-triazol portador de TTF mediante una reacción CuAACA con un rendimiento del 36 %, lo que proporciona un ligando polidentado que presenta dos sitios de coordinación diferentes con capacidad de quelación. Ambos compuestos han sido caracterizados en disolución y en estado sólido.





## Abstract

This Ph.D. thesis is aimed at the application, mainly of phosphinic and phosphonic amides, to the synthesis of multifunctional molecular materials and as directing groups in copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions. The results are discussed along six chapters preceded by an introduction contextualizing the research that leads to the objectives pursued. Finally, a section with the description of all experimental procedures and structural characterization of new compounds is provided.

Chapters 2, 3 and 4 are focused on the synthesis of new molecular magnets based on organic radical compounds. Chapter 2 describes the development of a new methodology for the C-N cross-coupling of a P-stereogenic *ortho*-iodophosphinic amide and 4-amino-TEMPO, that leads to a P-stereogenic organic radical in moderate yield. The product was structurally characterized using Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR), Infrared spectroscopy (IR), and High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS) techniques. Suitable crystals for X-ray diffraction (XRD) were also obtained. The novel radical has been used as a precursor of the first example of a P-stereogenic nitroxyl radical-Cu(II) complex, having a chiral helicate chain structure showing ferro- and antiferromagnetic properties. Chapter 3 addresses the synthesis of 3 phosphorous ligands with more than one spin unit and phosphonamide, thiophosphonamide and diaryl-phosphinamide linkers. The phosphonamide-based radical has been applied as a building block for the synthesis of 6 paramagnetic complexes based on Cu(II), Co(II), Eu(III), Nd(III), Gd(III) and Tb(III) metal ions, all of them characterized through XRD and elemental analysis. In all cases, the metal ion binds to the ligand only through the P=O group. The direct application of 4-amino-TEMPO as a bidentate ligand on the synthesis of 4 complexes of Cu(II), one of Co(II) and one of Nd(III) is treated in Chapter 4. The crystal structure of all of them was obtained through X-ray diffraction and the study of the magnetic properties of the compounds revealed an antiferromagnetic behaviour in complexes **122**, **123** and **124**, and a combination of ferro- and antiferromagnetic properties for **121** and **125**. The use

of different solvent mixtures in the reaction of 4-amino-TEMPO with Cu(hfac)<sub>2</sub> affords four completely different structures in which the metal ion is coordinated to one ATEMPO molecule through the NH<sub>2</sub> group (**120**), two ligand units (**121**), one ATEMPO and another copper ion with  $\mu$ -coordination (**124**), and a tetrahedral square-shape structure due to direct N-O $\cdot$ -Cu<sup>II</sup> coordination (**125**). In addition, electrochemical impedance spectroscopy (EIS) measurements carried out on the Cu(II) complexes evidenced a conductivity value of  $1.07 \times 10^{-5}$  S cm<sup>-1</sup> at 408 K for the tetranuclear complex **125**. Regarding the coordination behavior toward lanthanides, the first example of a complex of ATEMPO with Nd(III) is described. Furthermore, the compound is characterized by an unusual nine-coordination structure due to the binding to four hfac ligands and the radical.

Chapter 5 describes the regioselective synthesis of 1,4-(disubstituted)-5-triazenyl-1,2,3-triazoles through an efficient ligand-free tandem copper(I)-catalyzed azide–alkyne–azide process of chelating aryl azides bearing N–P=O groups at the ortho position with a wide variety of acetylenes, as well as the extension of the methodology to other chelating groups such as phosphoryl (P=O) and sulfonyl (SO<sub>3</sub>H). The products were obtained in moderate to good yields and structurally characterized in solution and, for some of them, in the solid state. The reaction of azido-phenylphosphonic amides with copper(I)-acetylides affords dimeric Cu(I) complexes **213** and **214**, which proved to be catalytic species involved in the catalytic cycle.

In Chapter 6, a first approach to the chemistry of 5-triazenyl-triazoles was carried out, including methylation of the NH, thermolysis that leads to a mixture of 5-arylamino-1,2,3-triazoles and 2*H*-1,2,3-triazoles, and treatment of the compounds with Lewis acids to afford the first phosphorus derivative of a 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-one. Two dimeric complexes of Ag(I) and Hg(II) in which the ligand binds to the metal through the P=O/triazene moieties have been obtained. Also, a Co(II) complex with triazol/P=O coordination to the metal ion has also been prepared, showing the excellent

ability of 5-triazenyl-1,2,3-triazoles to act as polydentate chelating ligands through P=O/triazol and P=O/triazene moieties.

Finally, in Chapter 7, two P-based TTF-derivatives have been synthesized, one of them by reductive amination of a P-stereogenic aminophenyl-phosphinic amide and formyl-TTF, and the second one through a CuACA reaction between an azido-phosphonic amide and alkynyl-TTF in moderate yields. The compounds have been characterized in solution and in the solid state. Both include multiple coordination sites and are precursors of multifunctional materials.



# Índice

## Capítulo 1. Introducción y objetivos

1.1	Compuestos P-estereogénicos y materiales moleculares .....	3
1.2	Efectos orto en química click .....	34
1.3	Objetivos .....	45

## Capítulo 2. Síntesis de radicales P-estereogénicos derivados de TEMPO. Aplicaciones en magnetismo molecular

2.1	Introducción .....	49
2.2	Búsqueda de una metodología para la síntesis del ligando quiral <b>59</b> ..	59
2.2.1	Síntesis de las fosfinamidas de partida mediante reacciones de <i>orto</i> -litiación (DoLi).....	59
2.2.2	Reacciones de aminación de la <i>orto</i> -yodofosfinamida <b>61</b> .....	60
2.2.3	Aplicación de la metodología a la síntesis de <b>59</b> . Aminación de la <i>orto</i> -yodofosfinamida <b>15</b> .....	71
2.3	Obtención de un complejo paramagnético basado en la coordinación de <b>59</b> y Cu(hfac) <sub>2</sub> .....	74
2.4	Propiedades magnéticas de los compuestos <b>59</b> y <b>69</b> .....	77
2.5	Conclusiones .....	79

## Capítulo 3. Síntesis de compuestos dirradicalarios fosforados. Aplicaciones en síntesis de complejos paramagnéticos

3.1	Introducción .....	83
3.2	Síntesis de dirradicales a partir de difenilfosfinamidas diorto funcionalizadas.....	93
3.2.1	Síntesis de las fosfinamidas de partida mediante reacciones DoM .....	93
3.2.2	Estrategias para la síntesis de compuestos dirradicalarios a partir de las fosfinamidas <b>88</b> , <b>90</b> y <b>91</b> .....	98
3.2	Síntesis de dirradicales basados en fosfonamida y tiofosfonamida..	106
3.3	Síntesis de complejos basados en la coordinación de dirradicales con metales paramagnéticos.....	111

3.3.1	Descripción de la estructura cristalina de los complejos .....	114
3.4	Conclusiones.....	125

#### **Capítulo 4. Síntesis de imanes moleculares a partir de 4-amino-TEMPO**

4.1	Introducción.....	129
4.2	Síntesis de los complejos <b>120-125</b> .....	133
4.3	Descripción de la estructura cristalina de <b>120</b> .....	135
4.4	Descripción de la estructura cristalina de los complejos <b>121-123</b> ...	137
4.5	Descripción de la estructura cristalina de los complejos <b>124-125</b> ...	142
4.6	Caracterización electroquímica de los compuestos <b>121</b> , <b>124</b> y <b>125</b>	147
4.7	Estudios de conductividad de los complejos <b>121</b> , <b>124</b> y <b>125</b> .....	149
4.8	Propiedades magnéticas de los compuestos <b>121-125</b> .....	151
4.8.1	Compuesto <b>121</b> .....	151
4.8.2	Compuestos <b>122</b> y <b>123</b> .....	151
4.8.3	Compuestos <b>124</b> y <b>125</b> .....	153
4.9	Conclusiones.....	154

#### **Capítulo 5. Nuevos procesos en química *click*. Síntesis de 5-triacenil-1,2,3-triazoles asistida por grupos directores**

5.1	Introducción.....	157
5.2	Síntesis de 5-triacenil-triazoles a partir de fosfonamidas .....	173
5.3	Alcance de la reacción.....	185
5.4	Extensión de la reacción a otros grupos directores orto .....	194
5.4.1	Otras fosfonamidas .....	195
5.4.2	Tiofosfonamidas .....	198
5.4.3	Fosfinamidas.....	200
5.4.4	Óxidos de fosfina.....	206
5.4.5	Fosfacenos .....	210
5.4.6	Ácidos sulfónicos .....	213
5.4.7	Carboxamidas .....	217

5.4.8	Ácidos carboxílicos .....	221
5.4.9	<i>N,N</i> -dimetil-1-metilamina .....	222
5.5	Reacción de fosfonamidas con acetiluros de cobre. Identificación de intermedios de reacción.....	224
5.6	Conclusiones .....	233

## **Capítulo 6. Química y aplicaciones de 5-triacenil-1,2,3-triazoles**

6.1	Introducción .....	237
6.2	Reacciones de los 5-triacenil-triazoles.....	243
6.2.1	Metilación.....	243
6.2.2	Termólisis.....	244
6.2.3	Tratamiento ácido.....	249
6.3	Química de coordinación de los 5-triacenil-triazoles.....	253
6.3.1	Complejos de Ag <sup>I</sup> y Hg <sup>II</sup> .....	253
6.3.2	Complejo de Co <sup>II</sup> .....	256
6.4	Conclusiones .....	259

## **Capítulo 7. Síntesis de nuevos materiales multifuncionales basados en TTF**

7.1	Introducción .....	263
7.2	Síntesis de derivados quirales de TTF mediante reacciones de aminación reductora .....	270
7.3	Síntesis de derivados multidentados de TTF mediante reacciones CuAACA.....	277
7.4	Conclusiones .....	283
	<b>Conclusiones generales</b> .....	285
	<b>Conclusions</b> .....	287

## **Capítulo 8. Parte experimental: reactivos, técnicas y caracterizaciones...289**

Anexo .....	387
-------------	-----





## **Capítulo 1**

### **Introducción y objetivos**



### 1.1 Compuestos *P*-estereogénicos y materiales moleculares

Ante los continuos cambios a los que está sometida la sociedad, la ciencia es el motor de impulso que debe dar respuesta a sus continuas demandas y las de la industria. La síntesis orgánica constituye el punto de partida para la obtención de moléculas con determinadas propiedades físico-químicas de interés a partir de compuestos sencillos. En los últimos años, esta disciplina ha alcanzado un crecimiento muy grande, debido tanto al desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos y agroquímicos, como al exponencial avance de la industria tecnológica, haciendo necesario el desarrollo de sistemas cada vez más pequeños, rápidos, eficaces y específicos para el progreso hacia nuevas nanomáquinas, motores moleculares, dispositivos de memoria o enzimas artificiales que promuevan transformaciones determinadas.<sup>1</sup> Es por ello, que el campo de los materiales moleculares funcionales está ganando cada vez más interés en nuestros días, orientando la investigación hacia la construcción de nuevos bloques moleculares específicamente diseñados para obtener estructuras más complejas que combinen en estado sólido una serie de propiedades beneficiosas. De entre ellas, cabe destacar tres particularmente relevantes: quiralidad, magnetismo y conductividad.<sup>2</sup> Todas ellas ampliamente utilizadas para la síntesis de materiales polifuncionales, ya que su combinación en una misma estructura da lugar a productos avanzados con características únicas. Este tipo de materiales son muy importantes desde el punto de vista de la nanofabricación, que se nutre de sistemas con una alta densidad, tamaño nanoscópico y multifuncionalidad, y cuyas propiedades electrónicas y estructuras requieren un control a nivel molecular. Esta tesis doctoral aborda la introducción de estos tres tipos de multifuncionalidad principalmente en sistemas de tipo fosfinamida y fosfonamida, a través de diversas modificaciones estructurales y el estudio de sus aplicaciones en el campo de la conductividad y el magnetismo molecular.

---

<sup>1</sup> Nielsen, M. B. *Organic Synthesis and Molecular Engineering*; John Wiley & Sons: New Jersey, USA, 2014.

<sup>2</sup> Ouahab, L. *Multifunctional Molecular Materials*; CRC Press. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2013

Los compuestos quirales son aquellos que presentan una imagen especular no superponible con ellos mismos. Su importancia radica en que son parte fundamental de los seres vivos, encontrándose muchas veces en una única forma enantiomérica. Es el caso de los receptores biológicos, especies quirales enantioméricamente puras, cuya interacción depende de la configuración absoluta del compuesto al que se enfrenten. La interacción de estos receptores con dos enantiómeros de un mismo compuesto puede desencadenar reacciones biológicas muy diferentes.<sup>3</sup> El origen de esta quiralidad radica en la presencia de centros estereogénicos, ejes y planos de quiralidad o hélices. Las metodologías que se aplican para la síntesis de compuestos enantiopuros definen el área de la síntesis asimétrica. En este campo, la forma más habitual de introducir quiralidad es mediante procesos catalíticos en los que la presencia de una pequeña cantidad del inductor quiral da lugar a una serie de transformaciones altamente estereoselectivas que conducen al producto deseado.<sup>4</sup>

La alternativa más frecuentemente utilizada en procesos de catálisis enantioselectiva es el empleo de catalizadores basados en metales de transición coordinados a ligandos quirales.<sup>5</sup> Es por ello que durante los últimos años se han sintetizado una gran variedad de ligandos cuya quiralidad procede de la presencia de centros estereogénicos. Los compuestos organofosforados que contienen un átomo de fósforo estereogénico han mostrado tener gran interés debido a sus

---

<sup>3</sup> (a) Holmstedt, B.; Frank, H.; Testa, B. (Eds.), *Chirality and Biological Activity*; Liss: New York, USA, 1990. (b) Singh J.; Hagen. T. J. *Chirality and Biological Activity*. In *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery, and Development*; Abraham, D. J.; Rotella, D. P., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 2010; Vol. 1, pp 127-166. (c) Tokunaga, E.; Yamamoto, T.; Ito, E.; Shibata, N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 17131.

<sup>4</sup> Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*; Elsevier: Oxford, UK, 2012.

<sup>5</sup> (a) Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; University Science Books, Mill Valley, CA, USA, 2009. (b) Standley, E. A.; Tasker, S. Z.; Jensen, K. L.; Jamison, T. F. Nickel Catalysis: Synergy between Method Development and Total Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1503-1514. (c) Dong, L.; Chen, F.-E. Asymmetric Catalysis in Direct Nitromethane-Free Henry Reactions. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 2313-2326.

aplicaciones en este campo, pudiendo actuar como ligandos en reacciones catalizadas por metales de transición o de transición interna,<sup>6</sup> o bien como catalizadores orgánicos.<sup>7</sup> Además, los compuestos P-estereogénicos que contienen un átomo donador adicional cerca del fósforo resultan particularmente atractivos, ya que al tener distintas funciones donadoras, poseen propiedades estereoelectrónicas diferentes capaces de generar complejos con diversas reactividades y aplicaciones.<sup>6c,8</sup>

De manera general, existen tres métodos de síntesis de compuestos P-estereogénicos: el ataque al fósforo mediante nucleófilos o electrófilos y la desimetrización de compuestos con grupos Me<sub>2</sub>P proquirales de fosfino-boranos, sulfuros de fósforo y óxidos de fosfina.<sup>9</sup> Esta última metodología, es la más

---

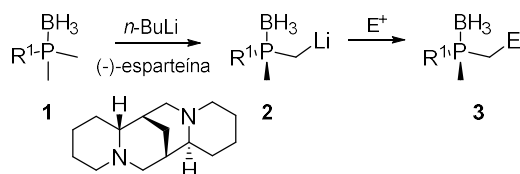
<sup>6</sup> (a) Börner, A. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, DEU, 2008. (b) Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M., (Eds.), *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; Wiley: Chichester, UK, 2012. (c) Cabré, A.; Riera, A.; Verdaguer, X.; P-Stereogenic Amino-Phosphines as Chiral Ligands: From Privileged Intermediates to Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 676-689.

<sup>7</sup> (a) Denmark, S. E.; Fu, J. Catalytic Enantioselective Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2794. (b) Wei, Y.; Shi, M. Multifunctional Chiral Phosphine Organocatalysts in Catalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman and Related Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005-1018. (c) Rémond, E.; Bayardon, J.; Takizawa, S.; Rousselin, Y.; Sasai, H.; Jugé, S. *o*-(Hydroxyalkyl)phenyl P-chirogenic Phosphines as Functional Chiral Lewis Bases. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1870-1873. (d) Su, H. Y.; Taylor, M. S. P-Stereogenic  $\beta$ -Aminophosphines: Preparation and Applications in Enantioselective Organocatalysis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6, 3173-3182.

<sup>8</sup> (a) Kermagoret, A.; Tomicki, F.; Braunstein, P. Nickel and Iron Complexes with *N,P,N*-type Ligands: Synthesis, Structure and Catalytic Oligomerization of Ethylene. *Dalton Trans.* **2008**, 2945-2955. (b) Castillo, M. R.; Castellón, S.; Claver, C.; Fraile, J. M.; Gual, A.; Martín, M.; Mayoral, J. A.; Sola, E. Tridentate Chiral NPN Ligands Based on Bis(oxazolines) and their Use in Pd-catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Molecular and Ionic Liquids. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5402-5408.

<sup>9</sup> (a) Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. Enantioselective Deprotonation as a Vehicle for the Asymmetric Synthesis of C<sub>2</sub>-Symmetric P-Chiral Diphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075-9076. (b) O'Brien, P. Basic Instinct: Design, Synthesis and Evaluation of (+)-Sparteine Surrogates for Asymmetric Synthesis. *Chem. Commun.* **2008**, 655-667. (c) Gammon, J. J.; Gessner, V.; Barker, G. R.; Granander, J.; Whitwood, A. C.; Strohmman, C.; O'Brien, P.; Kelly, B. Synthesis of P-Stereogenic Compounds via Kinetic

empleada debido a la capacidad de generar una mayor variedad de compuestos con altos rendimientos y excesos enantioméricos.<sup>10</sup> El procedimiento consiste en la abstracción selectiva de uno de los protones de los grupos metilo de **1**, empleando como base el complejo quirral [*n*-BuLi·(-)-esparteína] que da lugar, tras el tratamiento con una especie electrófila, a los productos P-estereogénicos **3** (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1.** Síntesis de compuestos P-estereogénicos mediante desimetrización de grupos Me<sub>2</sub>PR<sup>1</sup>-BH<sub>3</sub>.

El principal problema de este método es que los auxiliares quirales usados, (+)-esparteína y (-)-esparteína, son muy caros y prácticamente inaccesibles. Esto, sumado a la reducida diversidad estructural conseguida con esta metodología, llevó a nuestro grupo a desarrollar una nueva estrategia de síntesis de compuestos P-estereogénicos basada en la desimetrización de grupos

Deprotonation and Dynamic Thermodynamic Resolution of Phosphine Sulfides: Opposite Sense of Induction Using (-)-Sparteine. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922-13927. (f) Berger, O.; Montchamp, J.-L. General Synthesis of P-stereogenic Compounds: the Menthyl Phosphinate Approach. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7552-7562. (g) Zhang, Yu; Zhang, F.; Chen, L.; Xu, J.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Synthesis of P-Stereogenic Compounds via Thulium(III)-Catalyzed Desymmetrization of Dialkynylphosphine Oxides. *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 4834-4840.

<sup>10</sup> (a) Chen, S.; Kok-Peng, J.; Pullarkat, S. A.; Liu, F.; Li, Y.; Leung, P.-H. Asymmetric synthesis of New Diphosphines and Pyridylphosphines via a Kinetic Resolution Process Promoted and Controlled by a Chiral Palladacycle. *Organometallics* **2010**, *29*, 3374-3386. (b) Kolodiazhnyi, O. I. Recent Developments in the Asymmetric Synthesis of P-Chiral Phosphorus Compounds. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1-46. (d) Huang, Y.; Li, Y.; Leung, P.-H.; Hayashi, T. Asymmetric Synthesis of P-Stereogenic Diarylphosphines by Palladium-Catalyzed Enantioselective Addition of Diarylphosphines to Benzoquinones. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4865-4868. (e) Alayrac, C.; Lakhdar, S.; Abdellah, I.; Gaumont, A.-C. Recent Advances in Synthesis of P-BH<sub>3</sub> Compounds. *Top. Curr. Chem.* **2015**, *361*, 1-82.

Ph<sub>2</sub>P proquirales. Dicha estrategia es similar a la aplicada a los grupos Me<sub>2</sub>P: desprotonación estereoselectiva de uno de los anillos aromáticos con una base organolítica, seguida de reacción del anión formado con electrófilos.<sup>11</sup> Hasta la fecha, esta metodología es, junto con la catálisis enantioselectiva, una de las más usadas para la preparación de ligandos multidentados de P<sup>V</sup>, debido a su simplicidad, selectividad y fácil accesibilidad de las bases organolíticas.

Actualmente, el principal método empleado para la funcionalización de anillos aromáticos de manera regioselectiva es la litiación dirigida hacia la posición orto, superando a las reacciones de sustitución aromática electrofílica.<sup>12</sup> En 1939-1940, Wittig<sup>13</sup> y Gilman<sup>14</sup> describieron, de manera pionera e independiente, la desprotonación orto de los anisoles **4** y **7** con bases organolíticas (Esquema 1.2). Este tipo de reacciones se conocen como reacciones de orto metalación dirigida (DoM, *Directed Ortho Metalation*). En ellas, la metalación está gobernada por grupos funcionales polares, llamados grupos directores de metalación (DMG), que aumentan la acidez de los protones en orto por efecto

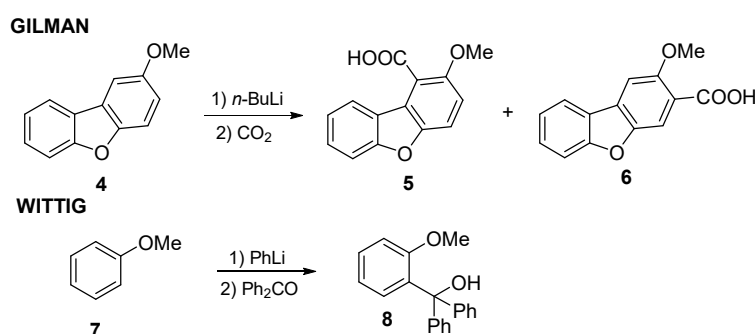
<sup>11</sup> López-Ortiz, F. Phosphorus-Bearing Lithium Compounds in Modern Synthesis. In *Lithium Compounds in Organic Synthesis: From Fundamentals to Applications*; Renzo, L.; Capriati, V., Eds., Wiley-VCH: Weinheim, DEU, **2014**, Vol. 9, p 271.

<sup>12</sup> (a) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. Deprotonative Metalation Using Ate Compounds: Synergy, Synthesis, and Structure Building. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802-3824. (b) Schaarschmidt, D.; Lang, H. Selective Syntheses of Planar-Chiral Ferrocenes. *Organometallics* **2013**, *32*, 5668-5704. (c) Leroux, F. R.; Mortier, J. Directed Metalation of Arenes with Organolithiums, Lithium Amides, and Superbases. In *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; Mortier, J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 2015; Vol. 26, pp 743-776. (d) Florio, S.; Salomone, A. Heterocycle-Mediated ortho-Functionalization of Aromatic Compounds: The DoM Methodology and Synthetic Utility. *Synthesis* **2016**, *48*, 1993-2008. (e) Smith, K.; Alshammarib, M. B.; El-Hiti, G. A. Unravelling Factors Affecting Directed Lithiation of Acylaminoaromatics. *Synthesis* **2018**, *50*, 3634-3652.

<sup>13</sup> Wittig, G.; Fuhrman, G. Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197-1218.

<sup>14</sup> Gilman, H.; Bebb, R. L. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX.\* Metalation, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.

inductivo, permiten la aproximación de la base para la abstracción del protón orto y estabilizan la especie aniónica resultante.<sup>15</sup>



**Esquema 1.2.** Primeras reacciones DoM descritas por Gilman y Wittig.

Se han utilizado numerosos DMGs, aunque los más estudiados son los basados en carbono, como es el caso de las carboxamidas terciarias y los grupos oxazolona.<sup>12e,16</sup> Además de ellos, los grupos directores basados en otros elementos como fósforo y azufre también han mostrado ser muy eficaces, aunque han recibido una menor atención. Los DMGs fosforados con capacidad de participar en reacciones DoM incluyen complejos fosfina-borano (**I**),<sup>17</sup> iluros de fósforo

<sup>15</sup> Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, UK, 2002.

<sup>16</sup> (a) Clayden, J. Directed Metallation of Aromatic Compounds. In *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Marek, I., Eds.; John Wiley: Chichester, UK, 2004, pp 495-646. (b) Sambiagio, C.; Schönbauer, D.; Blicek, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. A Comprehensive Overview of Directing Groups Applied in Metal-Catalysed C-H Functionalisation Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603-6743.

<sup>17</sup> Desponds, O.; Haynh, C.; Schlosser, M. Switching On and Off Metalation Sites in Triarylphosphines by Manipulating Substrate Coordination. *Synthesis* **1998**, 983-985.



(II),<sup>18</sup> fosfacenos (III),<sup>19</sup> fosfinamidas (IV),<sup>20</sup> tiofosfinamidas (V),<sup>21</sup> fosfonatos (VI),<sup>22</sup> fosfodiamidas (VII),<sup>23</sup> tiofosfodiamidas (VIII),<sup>24</sup> óxidos de fosfina (IX)<sup>25</sup> y aminofosfacenos (X)<sup>26</sup> (Figura 1.1).

<sup>18</sup> Korth, K.; Sundermeyer, J. Interaction of *t*-butyllithium and triphenylmethylenephosphoranes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5461-5464.

<sup>19</sup> (a) Baier, F.; Fei, Z.; Gornitzka, H.; Murso, A.; Neufeld, S.; Pfeiffer, M.; Rüdemaier, I.; Steiner, A.; Stey, T.; Stalke, D. Phosphane- and Phosphorane Janus Head Ligands in Metal Coordination. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 111-127. (b) García-López, J.; Peralta-Pérez, E.; Forcén-Acebal, A.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Dilithiated Phosphazenes: Scaffolds for the Synthesis of Olefins through a New Class of Bicyclic 1,2-oxaphosphetanes. *Chem. Commun.* **2003**, 856-857. (c) Boubekeur, L.; Ricard, L.; Mezailles, N.; Demange, M.; Auffrant, A.; Le Floch, P. Nitrogen-assisted ortho Lithiation: One-pot Synthesis of New Classes of Bidentate and Tetradentate mixed P-N Ligands. *Organometallics* **2006**, *25*, 3091-3094. (d) Brown, S. D. J.; Henderson, W.; Kilpin, K. J.; Nicholson, B. K. Orthomercurated and Cycloaurated Derivatives of the Iminophosphorane Ph<sub>3</sub>P=NPh. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 1310-1315.

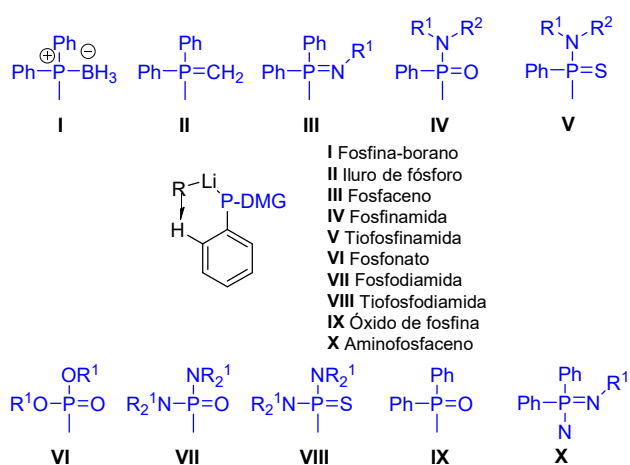
<sup>20</sup> (a) Fernández, I.; Forcén-Acebal, A.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Synthesis of Functionalized 1,4-Cyclohexadienes through Intramolecular Anionic Dearomatization of *N*-alkyl-*N*-benzyldiphenylphosphinamides. Insight into the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4472-4485. (b) Fernández, I.; López-Ortiz, F.; González, J. Deuterium-Labeling and NMR Study of the Dearomatization of *N*-alkyl-*N*-benzyldiphenylphosphinamides through Anionic Cyclization: Ortho and Benzylic Lithiation Directed by Complex-induced Proximity Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12551-12564. (c) Tsuji, H.; Komatsu, S.; Kanda, Y.; Umebar, T.; Saeki, T.; Tamao, K. Double ortho-Lithiation of (Diethylamino)diphenylphosphine Oxide and *tert*-Butyldiphenylphosphine Oxide. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 758-759.

<sup>21</sup> Yoshifuji, M.; Ishizuka, T.; Choi, I. J.; Inamoto, N. The ortho-Lithiation of Phenyl Groups and  $\alpha$ -Lithiation of Alkyl Groups of Thiophosphoryl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 553-556.

<sup>22</sup> (a) Peveling, K.; Dannappel, K.; Schurmann, M.; Costisella, B.; Jurkschat, K. Structure-directing Properties of Lithium Chloride in Supramolecular {4-*t*-Bu-2,6-[P(O)(OEt)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>}SiH<sub>2</sub>Ph·LiCl·2H<sub>2</sub>O. Intermolecular P=O→Li versus Intramolecular P=O→(H)Si Coordination. *Organometallics* **2006**, *25*, 368-374. (b) Berhal, F.; Esseiva, O.; Martin, C. H.; Tone, H.; Genet, J. P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. (*R*)-3,5-diCF<sub>3</sub>-SYNPHOS and (*R*)-*p*-CF<sub>3</sub>-SYNPHOS, Electron-poor Phosphines for Efficient Room Temperature Rh-catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2806-2809.

<sup>23</sup> Dashan, L.; Trippett, S. The ortho-Lithiation of *N,N,N',N'*-Tetramethylphenylphosphonic Diamide. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2039-2040.

<sup>24</sup> (a) Craig, D. C.; Roberts, N. K.; Tanswell, L. L. The ortho Metalation of *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*P*-phenyl-phosphonothioic Diamide. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1487-1496.



**Figura 1.1.** DMGs basados en compuestos de fósforo.

En nuestro grupo se ha aplicado esta idea de orto metalación a ácidos fosfínicos,<sup>27</sup> fosfacenos,<sup>28</sup> aminofosfacenos,<sup>29</sup> tiofosfinamidas<sup>30</sup> y fosfina-

(b) Kilpin, W. H.; Nicholson, B. K. Cycloaurated Triphenylphosphine-Sulfide and Selenide. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1855-1864.

<sup>25</sup> Mahamulkar, S. G.; Císařová I.; Jahn, U. The Lithiation Reactivity and Selectivity of Differentially Branched Alkyldiphenylphosphine Oxides – A Simple and Versatile Approach to ortho-Functionalized Arylphosphine Oxides. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 793-799.

<sup>26</sup> Casimiro, M. Tesis doctoral. Almería, 2014.

<sup>27</sup> Yáñez-Rodríguez, V.; del Águila-Sánchez, M. Á.; Iglesias, M. J.; López Ortiz, F. Directed ortho-Lithiation of Unprotected Diphenylphosphinic Acids. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7355-7362.

<sup>28</sup> Aguilar, D.; Fernández, I.; Cuesta, L.; Yáñez-Rodríguez, V.; Soler, T.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P.; López-Ortiz, F. Synthesis, Structure, and Reactivity of *n*-Benzoyl Iminophosphoranes ortho Lithiated at the Benzoyl Group. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6452-6462.

<sup>29</sup> (a) Casimiro, M.; Rocas, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Directed ortho-Lithiation of Aminophosphazenes: an Efficient Route to the Stereoselective Synthesis of P-chiral Compounds. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2378-2381. (b) Casimiro, M.; Guedes, G. P.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Compounds Based on the Diastereoselective ortho-Lithiation of Phosphinimidic Amides. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 53-66.

<sup>30</sup> El Hajjouji, H.; Belmonte, E.; García-López, J.; Fernández, I.; Iglesias, M. J.; Rocas, L.; García-Granda, S.; El Laghdach, A.; López-Ortiz, F. Transformations of

midas.<sup>31,32</sup> La desimetrización de grupos Ph<sub>2</sub>P de fosfinamidas se abordó mediante dos estrategias diferentes: discriminación de grupos Ph<sub>2</sub>P enantiotópicos a través de una base quiral o síntesis diastereoselectiva a partir de grupos Ph<sub>2</sub>P diastereotópicos que poseen un auxiliar quiral. La litiación enantioselectiva de **9** empleando el complejo [*n*-BuLi·(-)-esparteína] como base quiral, permitió sintetizar los productos P-estereogénicos **11** con buenos rendimientos, aunque los excesos enantioméricos (ee) obtenidos fueron bajos (60%, Esquema 1.3a).<sup>33</sup> La dificultad de acceso a los productos enantiopuros a través de tres recristalizaciones fraccionadas, hace que la metodología resulte demasiado tediosa para ser usada de manera sistemática. Para tratar de solventar este problema, se empleó una segunda estrategia consistente en la desimetrización de grupos Ph<sub>2</sub>P diastereotópicos. En una primera aproximación, se abordó la litiación diastereoselectiva de la fosfinamida quiral **12** y posterior reacción del anión con electrófilos. Si bien se consiguieron obtener los productos orto funcionalizados **13** con elevados rendimientos, la diastereoselectividad del proceso resultó muy baja o nula, debido muy probablemente a la poca diferencia de tamaño de los sustituyentes que porta el centro estereogénico (Esquema 1.3b).<sup>31</sup>

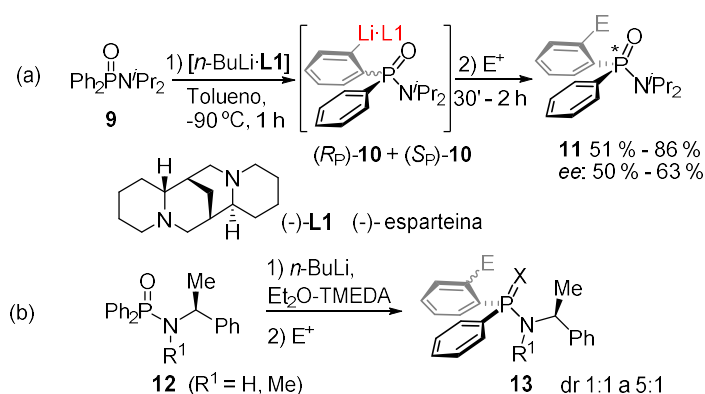
---

Diphenylphosphinothioic Acid Tertiary Amides Mediated by Directed Ortho Metallation. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5647-5658.

<sup>31</sup> Fernández, I.; Oña-Burgos, P.; Ruiz-Gómez, G.; Bled C.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Phosphinamide-directed Ortho Metalations: Application to the Desymmetrization of the Diphenylphosphoryl Group. *Synlett* **2007**, 611-614.

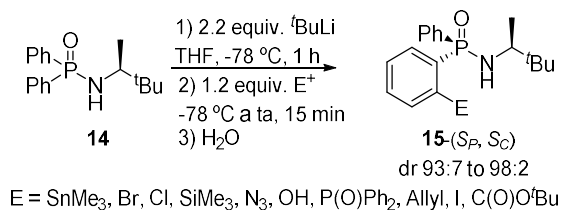
<sup>32</sup> (a) Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocés, L.; Torre-Fernández, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. An Unprecedented Phosphinamidic Gold(III) Metallocycle: Synthesis via Tin(IV) Precursors, Structure, and Multicomponent Catalysis. *Organometallics* **2009**, *28*, 1739-1747. (b) Fernández, I.; Oña-Burgos, P.; Oliva, J.; López-Ortiz, F. Solution and Computed Structure of *o*-Lithium *N,N*-diisopropyl-*P,P*-diphenylphosphinic amide. Unprecedented Li–O–Li–O Self-assembly of an Aryllithium. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5193-5204.

<sup>33</sup> Popovici, C.; Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocés, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Enantioselective Desymmetrization of Diphenylphosphinamides via (-)-Sparteine-mediated ortho-Lithiation. Synthesis of P-chiral Ligands. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 428-431.



**Esquema 1.3.** Funcionalización estereoselectiva de grupos  $\text{Ph}_2\text{P}$  de fosfinamidas.

El cambio del auxiliar quiral de 1-feniletilamina presente en **12** por el más voluminoso 3,3-dimetilbutil-2-amino de **14** resultó determinante para la estereoselectividad del proceso (Esquema 1.4).<sup>34</sup> La desprotonación diastereoselectiva sobre la fosfinamida **14** con  $t\text{BuLi}$ , ha permitido la síntesis directa de las fosfinamidas P-estereogénicas ( $S_P, S_C$ )-**15**, con excelentes diastereoselectividades y rendimientos. Esta reacción constituye una metodología muy eficiente para acceder a fosfinamidas P-estereogénicas con una gran diversidad estructural.

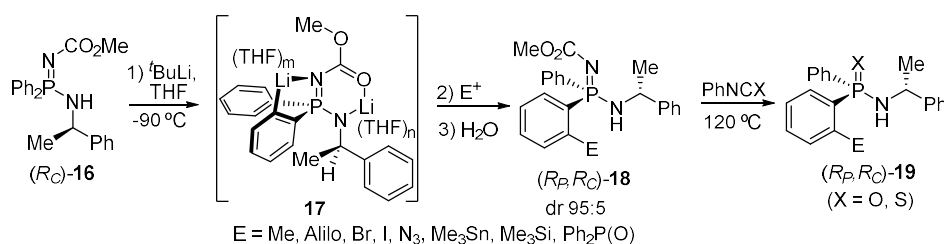


**Esquema 1.4.** Síntesis diastereoselectiva de fosfinamidas P-estereogénicas.

Una forma alternativa para acceder a fosfinamidas P-estereogénicas *orto*-funcionalizadas es a través de la litiación dirigida a la posición orto de

<sup>34</sup> Del Águila-Sánchez, M. A.; Navarro, Y.; García-López, J.; Guedes, G. P.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Diarylphosphinic amides by Directed Lithiation: Transformation into Tertiary Phosphine oxides via Methanolysis, Aryne Chemistry and Complexation Behaviour toward Zinc(II). *Dalton Trans.* **2016**, 45, 2008-2022.

aminofosfacenos **16** (Esquema 1.5). La desprotonación N,C<sub>orto</sub> con *t*-BuLi a -90 °C en THF origina el complejo litiado **17** que es capaz de reaccionar con electrófilos a través del carbanión para dar lugar a los derivados P-estereogénicos (*R<sub>P</sub>*,*R<sub>C</sub>*)-**18** con altos rendimientos y excelente diastereoselectividad.<sup>29,35</sup> Estos compuestos se pueden transformar de manera sencilla en las correspondientes fosfinamidas y tiofosfinamidas P-estereogénicas (*R<sub>P</sub>*,*R<sub>C</sub>*)-**19** mediante tratamiento con fenilisocianato o fenilisotiocianato, respectivamente.



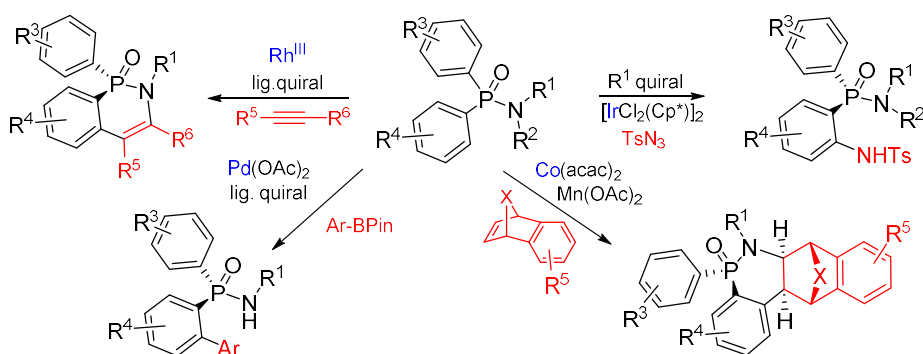
**Esquema 1.5.** Síntesis diastereoselectiva de aminofosfacenos P-estereogénicos. Transformación en fosfinamidas y tiofosfinamidas.

Todos estos trabajos han demostrado la capacidad de los DMGs de fósforo para dirigir de manera eficiente reacciones DoM, en especial el grupo fosfinamida, que permite el acceso a una gran variedad de compuestos P-estereogénicos *orto*-funcionalizados con excelentes rendimientos y excesos diastereoméricos de manera sencilla y bajo condiciones de reacción suaves.

Existen además diversas metodologías de síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas mediante funcionalización *orto* basadas en procesos de catálisis

<sup>35</sup> Casimiro, M.; García-López, J.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Understanding the Directed *ortho* Lithiation of (*R*)-Ph<sub>2</sub>P(=NCO<sub>2</sub>Me)NHCH(Me)Ph. NMR Spectroscopic and Computational Study of the Structure of the *N*-lithiated Species. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 14291-14301.

enantioselectiva con complejos de Ir,<sup>36</sup> Co,<sup>37</sup> Pd,<sup>38</sup> y Rh.<sup>39</sup> Sin embargo, aunque los rendimientos y excesos enantioméricos de estos procesos son muy buenos, la diversidad estructural obtenida a través de estas metodologías es limitada en comparación con las reacciones DoM (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Ejemplos de síntesis catalítica de fosfinamidas P-estereogénicas.

<sup>36</sup> (a) Gwon, D.; Lee, D.; Kim, J.; Park, S.; Chang, S. Iridium(III)-Catalyzed C-H Amidation of Arylphosphoryls Leading to a P-Stereogenic Center. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 12421-12425. (b) Jang, Y.-S.; Dieckmann, M.; Cramer, N. Cooperative Effects between Chiral Cp<sup>\*</sup>-Iridium(III) Catalysts and Chiral Carboxylic Acids in Enantioselective C-H Amidations of Phosphine Oxides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15088-15092. (c) Jang, Y.-S.; Wozniak, L.; Pedroni, J.; Cramer, N. Access to P- and Axially Chiral Biaryl Phosphine Oxides by Enantioselective Cp<sup>\*</sup>Ir<sup>III</sup>-Catalyzed C-H Arylations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12901-12905.

<sup>37</sup> Nallagonda, R.; Thrimurtulu, N.; Volla, C. M. R. Cobalt-Catalyzed Diastereoselective [4+2] Annulation of Phosphinamides with Heterobicyclic Alkenes at Room Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 255-260.

<sup>38</sup> (a) Lin, Z.-Q.; Wang, W.-Z.; Yan, S.-B.; Duan, W.-L. Palladium-Catalyzed Enantioselective C-H Arylation for the Synthesis of P-Stereogenic Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6265-6269. (b) Du, Z.-J.; Guan, J.; Wu, G.-J.; Xu, P.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Synthesis of P-Stereogenic Phosphinamides via Desymmetric C-H Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 632-635. (c) Chen, Y.-H.; Qinab, X.-L.; Han, F.-S. Efficient Synthesis of Cyclic P-stereogenic Phosphinamides from Acyclic Chiral Precursors via Radical Oxidative Intramolecular Aryl C-H Phosphinamidation. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5826-5829.

<sup>39</sup> Sun, Y.; Cramer, N. Rhodium(III)-Catalyzed Enantiotopic C-H Activation Enables Access to P-Chiral Cyclic Phosphinamides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 364-367.

Los compuestos P-estereogénicos destacan por el amplio abanico de aplicaciones que presentan en sectores tales como agroquímica, biología, medicina y ligandos en catálisis asimétrica.<sup>40</sup> Todas ellas, ya de por sí con gran impacto, se pueden potenciar enormemente introduciendo fragmentos paramagnéticos y/o conductores en la estructura, pudiendo generar compuestos con propiedades muy interesantes. De entre ellos, los materiales moleculares magnéticos han mostrado ser especialmente relevantes por sus numerosas aplicaciones en campos como el almacenamiento de datos, la computación cuántica, refrigeración magnética o nanomedicina.<sup>41</sup>





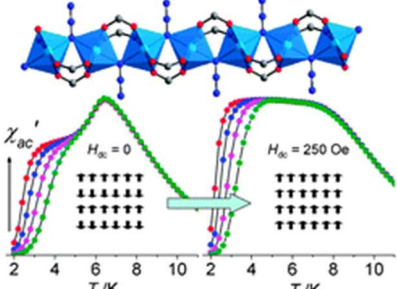
El magnetismo molecular, es un área interdisciplinar que se ocupa del diseño, la síntesis y el estudio de los llamados imanes moleculares. Estos sistemas son capaces de mostrar magnetización permanente e histéresis magnética, normalmente a temperaturas cercanas a 0 K. A nivel molecular estos materiales presentan unas características que los diferencian de los imanes tradicionales, como son su baja densidad, transparencia a la radiación electromagnética y sensibilidad a estímulos externos como luz, presión, temperatura, o campos magnéticos y eléctricos. Además, debido también al limitado número de átomos que constituyen su estructura, estos materiales han servido como modelo para estudiar y comprender mejor conceptos básicos de la física, como el intercambio magnético, el efecto túnel, la transferencia electrónica o la anisotropía magnética.

<sup>40</sup> Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. Applications and Stereoselective Syntheses of P-chirogenic Phosphorus Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771-5794.

<sup>41</sup> (a) Gatteschi, D.; Bogani, L.; Cornia, A.; Mannini, M.; Sorace, L.; Sessoli, R. Molecular Magnetism, Status and Perspectives. *Solid State Sci.* **2008**, *10*, 1701-1709. (b) Fourmigué, M.; Ouahab, L. Conducting and Magnetic Organometallic Molecular Materials. *Top. Organomet. Chem.* **2009**, *27*, 161-189. (c) Sugawara, T.; Komatsu, H.; Suzuki, K. Interplay between Magnetism and Conductivity Derived from Spin-polarized Donor Radicals. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3105-3118. (d) Troiani, F.; Affronte, M. Molecular Spins for Quantum Information Technologies. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3119-3129. (e) Bogani, L.; Wernsdorfer, W. Molecular Spintronics using Single-molecule Magnets, *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 179-186. (f) Leuenberger, M. N.; Loss, D. Quantum Computing in Molecular Magnets. *Nature* **2001**, *414*, 789-793. (g) Yang, X.; Bosma, T.; van Wees, B. J.; van der Wal, C. H. Circuit-model Analysis for Spintronic Devices with Chiral Molecules as Spin Injectors. *Phys. Rev. B* **2019**, *99*, 214428.

Entre las propiedades que pueden presentar estos sistemas se incluyen ferromagnetismo, ferrimagnetismo, antiferromagnetismo o metamagnetismo. En la Tabla 1.1 se muestra cada una de estas características junto con su definición.

**Tabla 1.1.** Propiedades de los materiales magnéticos.

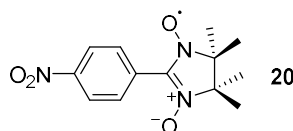
<p><b>PARAMAGNETISMO</b></p> 	<p>Los espines se ordenan de manera aleatoria.</p>
<p><b>FERROMAGNETISMO</b></p> 	<p>Los espines se ordenan de forma paralela.</p>
<p><b>ANTIFERROMAGNETISMO</b></p> 	<p>Los espines se ordenan de forma antiparalela.</p>
<p><b>FERRIMAGNETISMO</b></p> 	<p>Los espines se ordenan de forma antiparalela, pero no se cancelan.</p>
<p><b>METAMAGNETISMO</b></p> 	<p>Se produce cuando la aplicación de un ligero estímulo externo a un material determinado, provoca un aumento brusco en su magnetización.</p>

\* Metamagnetismo: el estímulo aplicado es un campo externo. Imagen tomada de fuentes bibliográficas.<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Zhang, X.-M.; Wang, Y.-Q.; Wang, K.; Gao, E.-Q.; Liu, C.-M. Metamagnetism and Slow Magnetic Dynamics in an Antiferromagnet Composed of Cobalt(II) Chains with Mixed Azide–Carboxylate Bridges. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1815-1817.



No fue hasta finales del siglo pasado, cuando el estudio de los imanes moleculares tanto a nivel teórico como experimental comenzó a intensificarse. La fuerza impulsora fue el descubrimiento, en el año 1985, del primer material molecular ferromagnético de naturaleza orgánica y metalorgánica, la sal  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Cp}^*)_2]^+[\text{TCNE}]^-$ , que presentaba una magnetización espontánea y orden magnético por debajo de 4.5 K.<sup>43</sup> A partir de la década de 1990, se descubrieron por primera vez estructuras puramente orgánicas que eran capaces de presentar magnetismo en ausencia de metales en su estructura, siendo el primero de ellos el radical *p*-nitrofenil nitronil nitroxido **20** (*p*-NPNN por sus siglas en inglés, Figura 1.2), originándose así un área de trabajo de enorme actividad.<sup>44</sup>



**Figura 1.2.** Estructura del radical *p*-NPNN.

A día de hoy, se han conseguido sintetizar una gran variedad de materiales con estructuras que van desde imanes monomoleculares (en inglés Single-Molecule Magnets, SMM);<sup>45</sup> imanes monodimensionales de cadena sencilla (Single-Chain Magnets, SCM),<sup>46</sup> considerados como nanoimanes debido a su relajación lenta y biestabilidad a bajas temperaturas; sistemas 2D que se

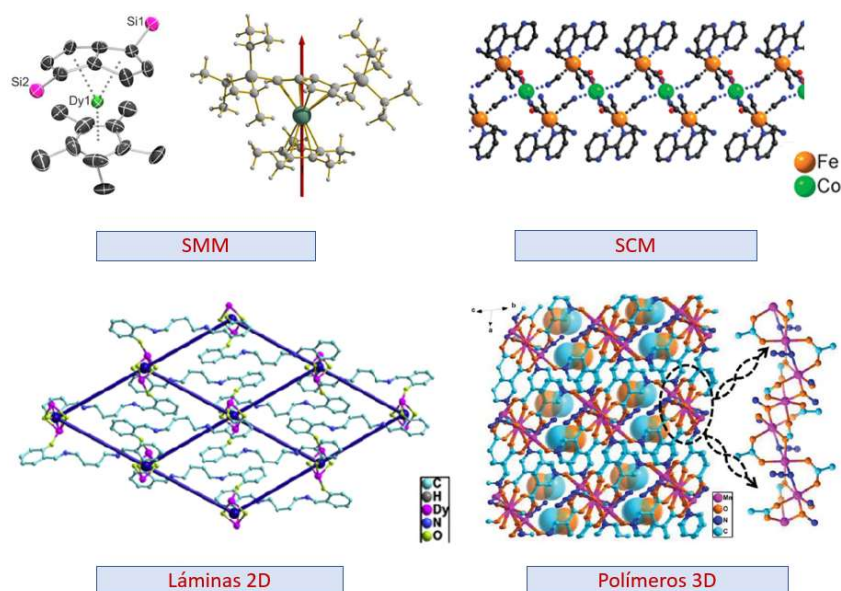
<sup>43</sup> Miller, J. S.; Calabrese, J. C.; Rommerlmann, H.; Chittipeddi, S. R.; Zhang, J. H.; Reiland, W. M.; Epstein, A. J. Ferromagnetic Behavior of  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{Me}_5)_2]^+[\text{TCNE}]^-$ . Structural and Magnetic Characterization of Decamethylferrocenium Tetracyanoethenide,  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{Me}_5)_2]^+[\text{TCNE}]^- \cdot \text{MeCN}$ , and Decamethylferrocenium Pentacyanopropenide,  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{Me}_5)_2]^+[\text{C}_3(\text{CN})_5]^-$ . *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 769-781.

<sup>44</sup> Tamura, M.; Nakazawa, Y.; Shiomi, D.; Nozawa, K.; Hosokoshi, Y.; Ishikawa, M.; Takahashi, M.; Kinoshita, M. Bulk Ferromagnetism in the  $\beta$ -phase Crystal of the *p*-Nitrophenyl Nitronyl Nitroxide Radical. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *186*, 401-404.

<sup>45</sup> Kilpatrick, A. F. R.; Guo, F.-S.; Day, B. M.; Mansikkamäki, A.; Layfield, R. A.; Cloke, F. G. N. Single-Molecule Magnet Properties of a Monometallic Dysprosium Pentalene Complex. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7085-7088.

<sup>46</sup> Bogani, L.; Vindigni, A.; Sessoli, R.; Gatteschi, D. Single Chain Magnets: Where to From Here? *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 4750-4758.

agrupan en láminas;<sup>47</sup> hasta polímeros tridimensionales<sup>48</sup> que muestran un orden colectivo de sus momentos magnéticos por debajo de la temperatura crítica ( $T_c$ ) (Figura 1.3).



**Figura 1.3.** Ejemplos representativos de sistemas moleculares magnéticos.<sup>45-48</sup>

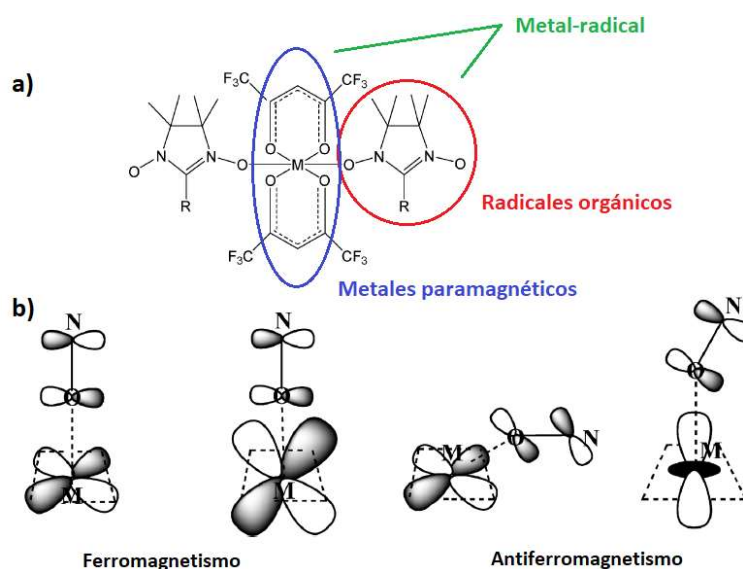
Así, el diseño de estructuras moleculares enfocadas a un control racional de las interacciones entre los fragmentos portadores de espín se ha convertido en un tema de gran interés. Existen tres formas diferentes de introducir magnetismo en compuestos orgánicos: a partir de radicales orgánicos, iones de metales paramagnéticos, o una combinación de ambas (Figura 1.4a). Una de las estrategias más exitosas consiste en la combinación de radicales orgánicos con iones paramagnéticos de los bloques d o f.<sup>49</sup> La incorporación en una misma

<sup>47</sup> Yue, Y.; Yan, P.; Sun, J.; Li, G. Single Molecule Magnet of 2D Salen-type Dysprosium Coordination Polymer. *Inorg. Chem. Comm.* **2015**, *54*, 5-8.

<sup>48</sup> Zhao, J.-P.; Hu, B.-W.; Yang, Q.; Zhang, X.-F.; Hu, T.-L.; Bu, X.-H. 3D Mn<sup>II</sup> Coordination Polymer with Alternating Azide/Azide/Formate/Formate Bridged Chains: Synthesis, Structure and Magnetic Properties. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 56–58.

<sup>49</sup> (a) Todres, Z. V. *Ion-Radical Organic Chemistry: Principles and Applications*; CRC Press Taylor & Francis Group: New Jersey, USA, 2009. (b) Ovcharenko, V. I.; Fokin, S.

molécula de varias unidades portadoras de espín puede dar lugar a sistemas con un mayor momento magnético de espín total. Las diferentes orientaciones entre los orbitales del metal y el radical definen los distintos tipos de interacciones magnéticas que se generen entre ellos (Figura 1.4b).<sup>50</sup>



**Figura 1.4.** (a) Complejo sintetizado mediante la estrategia metal-radical (de ref. 45). (b) Posibles orientaciones e interacciones magnéticas de los orbitales moleculares que dan lugar a diferentes interacciones magnéticas.

Los radicales orgánicos, son compuestos que poseen electrones desapareados en su estructura y su configuración electrónica los hace ser muy

V.; Kostina, E. T.; Romanenko, G. V.; Bogomyakov, A. S.; Tretyakov, E. V. First Example of a Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Polymerization-Depolymerization Accompanied by a Magnetic Anomaly for a Transition-Metal Complex with an Organic Radical. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12188-12194. (c) Tretyakov, E. V.; Tolstikov, S. E.; Suvorova, A. O.; Polushkin, A. V.; Romanenko, G. V.; Bogomyakov, A. S.; Veber, S. L.; Fedin, M. V.; Stass, D. V.; Reijerse, E.; Lubitz, W.; Zueva, E. M.; Ovcharenko, V. I. Crucial Role of Paramagnetic Ligands for Magnetostructural Anomalies in "Breathing Crystals". *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9385-9394.

<sup>50</sup> Ratera, I.; Veciana, J. Playing with Organic Radicals as Building Blocks for Functional Molecular Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 303-349.

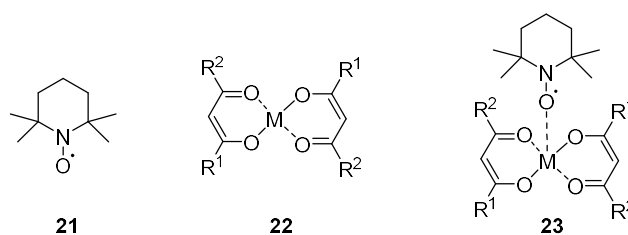
reactivos. Sin embargo, existen radicales orgánicos persistentes que se han obtenido mediante el bloqueo del centro paramagnético con sustituyentes voluminosos, protegiéndolo por tanto de reacciones no deseadas.<sup>51</sup>

Otra manera de obtener radicales persistentes consiste en incrementar la deslocalización del electrón desapareado a través de varios elementos dentro de la molécula, como es el caso de los nitroxidos, en los que el electrón desapareado se encuentra deslocalizado entre un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno. De entre ellos, los  $\alpha$ -nitronil nitroxidos y los nitroxidos, constituyen los bloques moleculares más usados para la construcción de moléculas magnéticas, entre los que destacan los derivados de TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-oxil) **21**, Figura 1.5, cuya estabilidad resulta de la combinación de los efectos estéricos y electrónicos antes aludidos.<sup>50</sup> Además de los radicales orgánicos, dentro de esta metodología de ensamblaje de bloques paramagnéticos preformados se incluyen complejos paramagnéticos de  $\beta$ -dicetonatos de metales de transición y lantánidos,  $[M(\beta\text{-dicetonato})_2]$  **22**, especialmente el ligando perfluorado (1,1,1,5,5,5)hexafluoroacetilacetato (hfac).<sup>52</sup> La introducción de grupos altamente atractores de electrones en los ligandos unidos al metal resulta imprescindible para incrementar su acidez y favorecer la coordinación con los grupos N-O $\cdot$  cuya capacidad donadora es bastante limitada, permitiendo la formación de complejos en los que existe coordinación directa entre el metal y el fragmento radical (**23**).

---

<sup>51</sup> (a) Caneschi, A.; Gatteschi, D.; Rey, P. The Chemistry and Magnetic Properties of Metal Nitronyl Nitroxide Complexes. *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, *39*, 331-429. (b) Kahn, O.; Magnetism: A Supramolecular Function; Kluwer: Dordrecht, 1996. (c) Lahti, P. M. Magnetic Properties of Organic Materials; Marcel Dekker: New York, 1999. (d) Power, P. P. Persistent and Stable Radicals of the Heavier Main Group Elements and Related Species. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 789-810. (e) Koivisto B. D.; Hicks, R. G. The Magnetochemistry of Verdazyl Radical-based Materials. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2612-2630. (f) Hicks, R. G. What's New in Stable Radical Chemistry? *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1321-1338.

<sup>52</sup> (a) Caneschi, A.; Gatteschi, D.; Lalioti, N.; Sangregorio, C.; Sessoli, R.; Venturi, G.; Vindigni, A.; Rettori, A.; Pini, M. G.; Novak, M. A. Cobalt(II)-Nitronyl Nitroxide Chains as Molecular Magnetic Nanowires *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1760-1763. (b) Minguet, M.; Luneau, D.; Lhotel, E.; Villar, V.; Paulsen, C.; Amabilino, D. B.; Veciana, J. An Enantiopure Molecular Ferromagnet. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 586-589.



**Figura 1.5.** Estructura de bloques paramagnéticos (**21-22**) empleados para la síntesis de complejos magnéticos (**23**).

Los primeros ejemplos del uso de la estrategia de ensamblaje metal-radical fueron descritos por Gatteschi y colaboradores, los cuales usaron  $\alpha$ -nitronil nitroxidos como ligandos puente para la coordinación con metales de transición.<sup>53</sup> Tras ellos, han sido innumerables los ejemplos que se han descrito y que ahora se aplican en disciplinas muy diversas. El éxito de esta estrategia se debe principalmente a la posibilidad de acoplamiento magnético que tiene lugar directamente entre el ion metálico y el centro paramagnético del radical, así como a la versatilidad de los radicales orgánicos, cuya estructura es fácil de modificar mediante procedimientos sintéticos sencillos, lo cual permite introducir diversos puntos de coordinación para la obtención de sistemas más complejos con numerosas estructuras y funcionalidades.

Gracias a la naturaleza orgánica-inorgánica de los complejos, se han conseguido introducir propiedades adicionales tales como luminiscencia,<sup>54</sup>

<sup>53</sup> (a) Caneschi, A.; Gatteschi, D.; Sessoli, R.; Rey, P. Toward Molecular Magnets: the Metal-Radical Approach. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 392-398. (b) Luneau, D.; Rey, P. Magnetism of Metal-Nitroxide Compounds involving Bis-chelating Imidazole and Benzimidazole Substituted Nitronyl Nitroxide Free Radicals. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2591-2611.

<sup>54</sup> (a) Huang, G.; Daiguebonne, C.; Calvez, G.; Suffren, Y.; Guillou, O.; Guizouarn, T.; Le Guennic, B.; Cador, O.; Bernot, K. Strong Magnetic Coupling and Single-Molecule-Magnet Behavior in Lanthanide-TEMPO Radical Chains. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 11044-11057. (b) Mayorga-Burrezo, P.; Jiménez, V. G.; Blasi, D.; Ratera, I.; Campaña, A. G.; Veciana, J. Organic Free Radicals as Circularly Polarized Luminescence Emitters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16282-16288. (c) Wang, J.; Zakrzewski, J. J.; Heczko, M.; Zychowicz, M.; Nakagawa, K.; Nakabayashi, K.; Sieklucka, B.; Chorazy, S.;

conductividad,<sup>55</sup> ferroelectricidad<sup>56</sup> o quiralidad,<sup>57</sup> haciendo posible el desarrollo de los llamados materiales multifuncionales.

De entre ellos, los imanes moleculares quirales son compuestos especialmente atractivos para la construcción de memorias y dispositivos lógicos avanzados debido a sus propiedades físicas,<sup>58</sup> como el dicroísmo magnetocircular

---

Ohkoshi, S.-I. Proton Conductive Luminescent Thermometer Based on Near-Infrared Emissive {YbCo<sub>2</sub>} Molecular Nanomagnets. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3970-3979.

<sup>55</sup> (a) Pointillart, F.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. Paramagnetic 3d Coordination Complexes Involving Redox-Active Tetrathiafulvalene Derivatives: an Efficient Approach to Elaborate Multi-Properties Materials. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1949-1960. (b) Cui, L.; Ge, J.-Y.; Leong, C. F.; D'Alessandro, D. M.; Zuo J.-L. A Heterometallic Ferrimagnet Based on a New TTF-bis(oxamato) Ligand. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 3980-3988. (c) Kishi, Y.; Cornet, L.; Pointillart, F.; Riobé, F.; Lefeuvre, B.; Cador, O.; Le Guennic, B.; Maury, O.; Fujiwara, H.; Ouahab, L. Luminescence and Single-Molecule-Magnet Behaviour in Lanthanide Coordination Complexes Involving Benzothiazole-Based Tetrathiafulvalene Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 458-468.

<sup>56</sup> (a) Li, X. L.; Chen, C. L.; Gao, Y. L.; Liu, C. M.; Feng, X. L.; Gui, Y. H.; Fang, S. M. Modulation of Homochiral Dy<sup>III</sup> Complexes: Single-Molecule Magnets with Ferroelectric Properties. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14632-14637. (b) Bhatt, P.; Mukadam, M. D.; Meena, S. S.; Mishra, S. K.; Mittal, R.; Sastry, P. U.; Mandal, B. P.; Yusuf, S. M.; Room Temperature Ferroelectricity in One-Dimensional Single Chain Molecular Magnets [ $\{M(\Delta)M(\Lambda)\}(\text{ox})_2(\text{phen})_2\}_n$  (M = Fe and Mn). *Appl. Phys. Lett.* **2017**, *110*, 102901. (c) Li, X.-L.; Zhu, C.; Rong, Q.; Wei, J.; Li, R.; Liu, C.-M. A Pair of Mononuclear Dy(III) Enantiomers Showing Single-Ion Magnetic and Ferroelectric Properties. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 10906-10911.

<sup>57</sup> (a) Zhang, Y.-Y.; Yu, J.-T.; Li, B.; Li, D.-J.; Gu, Z.-G.; Sun, X.-F.; Cai, H.-L.; Kostakis, G. E.; Peng, G. Chiral and Kryptoracemic Dy(III) Complexes with Field-Induced Single Molecule Magnet Behavior. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 4582-4589. (b) Feng, M.; Lyu, B.-H.; Wang, M.-H.; Wu, W.-W.; Chen, Y.-C.; Huang, G.-Z.; Lin, W.-Q.; Wu, S.-G.; Liu, J.-L.; Tong, M.-L. Chiral Erbium(III) Complexes: Single-Molecule Magnet Behavior, Chirality, and Nuclearity Control. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 10694-10703. (c) Lang, W.-J.; Kurmoo, M.; Zeng, M.-H. A Chiral and Polar Single-Molecule Magnet: Synthesis, Structure, and Tracking of Its Formation Using Mass Spectrometry. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7236-7242.

<sup>58</sup> *Multifunctional Molecular Materials*; Ouahab, L., Ed.; Taylor & Francis: Pan Stanford, USA, 2012.

(MChD),<sup>59</sup> multiferroicidad,<sup>60</sup> o efectos quirales magnetoestructurales,<sup>61</sup> y son también interesantes por sus potenciales aplicaciones en campos más diversos como la catálisis asimétrica, la separación enantioselectiva o la medicina.<sup>62</sup>

Se pueden identificar 5 estrategias diferentes para la construcción de imanes moleculares quirales.<sup>63</sup>

- Resolución espontánea partiendo de bloques moleculares aquirales.
- Uso de ligandos quirales paramagnéticos.
- Empleo de la reserva quiral (*chiral pool*).

<sup>59</sup> (a) Rikken, G. L. J. A.; Raupach, E. Observation of Magneto-chiral Dichroism. *Nature* **1997**, *390*, 493-494. (b) Train, C.; Gheorghe, R.; Krstic, V.; Chamoreau, L.-M.; Ovanesyan, N. S.; Rikken, G. L. J. A.; Gruselle, M.; Verdaguer, M. Strong Magneto-chiral Dichroism in Enantiopure Chiral Ferromagnets. *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 729-734.

<sup>60</sup> (a) Spaldin, N. A.; Fiebig, M. The Renaissance of Magnetoelectric Multiferroics. *Science* **2005**, *309*, 391-392. (b) Eerenstein, W.; Mathur, N. D.; Scott, J. F. Multiferroic and Magnetoelectric Materials. *Nature* **2006**, *442*, 759-765. (c) Ohkoshi, S.; Tokoro, H.; Matsuda, T.; Takahashi, H.; Irie, H.; Hashimoto, K. Coexistence of Ferroelectricity and Ferromagnetism in a Rubidium Manganese Hexacyanoferrate. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3238-3241. (d) Wang, Y. X.; Ma, Y. N. N.; Chai, Y. S.; Shi, W.; Sun, Y.; Cheng, P. Observation of Magnetodielectric Effect in a Dysprosium-based Single Molecule Magnet. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7795-7798.

<sup>61</sup> (a) Coronado, E.; Galán-Mascarós, J. R.; Gómez-García, C. J.; Martínez-Agudo, J. M. Molecule-based Magnets Formed by Bimetallic Three-Dimensional Oxalate Networks and Chiral Tris(bipyridyl) Complex Cations. The series  $[Z^{II}(\text{bpy})_3][\text{ClO}_4][M^{III}\text{Cr}^{III}(\text{ox})_3]$  ( $Z^{II} = \text{Ru, Fe, Co, and Ni}$ ;  $M^{III} = \text{Mn, Fe, Co, Ni, Cu, and Zn}$ ; ox = Oxalate Dianion). *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 113-120. (b) Inoue, K.; Kikuchi, K.; Ohba, M.; Ōkawa, H. Structure and Magnetic Properties of a Chiral Two-Dimensional Ferrimagnet with  $T_C$  of 38 K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4810-4813. (c) Kaneko, W.; Kitagawa, S.; Ohba, M. Chiral Cyanide-bridged  $\text{Mn}^{II}\text{Mn}^{III}$  Ferrimagnets,  $[\text{Mn}^{II}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})][\text{Mn}^{III}(\text{CN})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (L = S- or R-1,2- diaminopropane): Syntheses, Structures, and Magnetic Behaviors. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 248-249.

<sup>62</sup> (a) Hemmat, K.; Nasser, M. A.; Allahresani, A. Olefins Oxidation with Molecular  $\text{O}_2$  in the Presence of Chiral Mn(III) Salen Complex Supported on Magnetic  $\text{CoFe}_2\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CPTMS}$ . *App. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, e4937. (b) Goyal, G.; Bhakta, S.; Mishra, P. Surface Molecularly Imprinted Biomimetic Magnetic Nanoparticles for Enantioseparation. *ACS Appl. Nano Mater.* **2019**, *2*, 6747-6756.

<sup>63</sup> Train, C.; Gruselle, M.; Verdaguer, M. The Fruitful Introduction of Chirality and Control of Absolute Configurations in Molecular Magnets. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3297-3312.

- Uso de coligandos quirales en asociación con conectores aquirales para la construcción de sistemas extendidos quirales.
- Control de la configuración de redes extendidas mediante autoensamblaje enantioselectivo.

La primera de ellas consiste en el empleo de bloques aquirales que dan lugar a compuestos quirales mediante resolución espontánea durante el proceso de cristalización.<sup>64</sup> Este es uno de los métodos menos utilizado debido a su imprevisibilidad. La segunda se basa en el uso de ligandos quirales previamente sintetizados, lo cual permite tener un control más racional de los compuestos obtenidos. Por su parte, la metodología sintética de reserva quiral parte de la incorporación de compuestos enantiopuros sencillos y fáciles de conseguir que se someten a un proceso sintético en el cual se conserva la quiralidad del compuesto de partida en todos los pasos.<sup>65</sup> Otra posibilidad para incrementar la dimensionalidad de las redes magnéticas y preservar sus propiedades magnéticas es la utilización de ligandos conocidos que favorezcan la formación de redes bi o tridimensionales. Sin embargo, al no ser ninguno de estos ligandos quiral, se precisa incluir un compuesto que sí lo sea y que actúe como coligando, consiguiendo incluso en algunos casos que dicho ligando pueda transferir su quiralidad al centro metálico.<sup>66</sup> La última estrategia consiste en el autoensamblaje enantioselectivo, donde destaca el ligando oxalato. Su interés reside en que dos ligandos (en configuración *cis*) o tres se pueden unir a un centro metálico

---

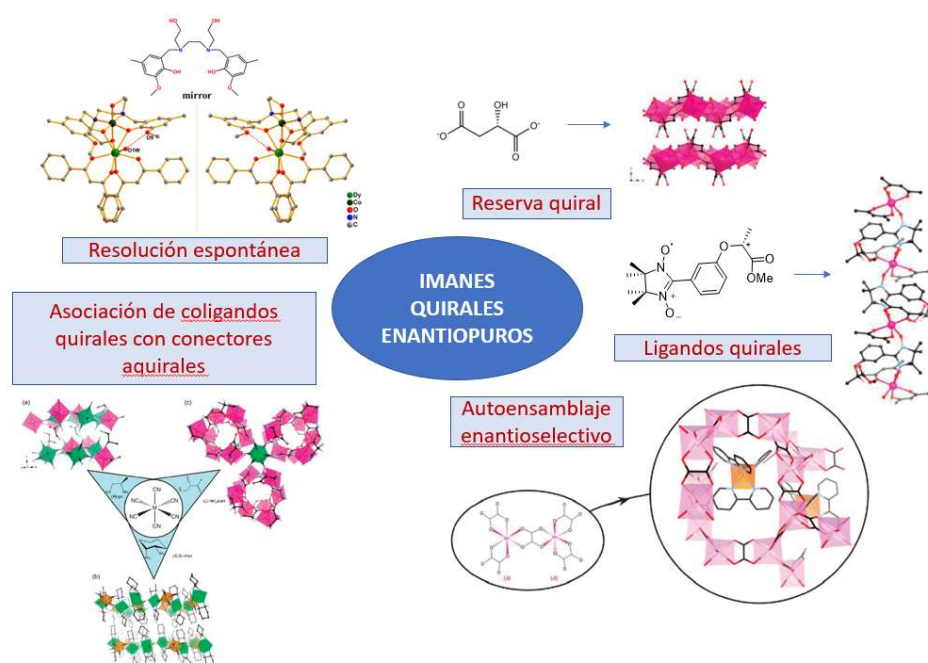
<sup>64</sup> (a) Peng, G.; Zhang, Y.-Y.; Li, Z.-Y. A Chiral Mononuclear Dy<sup>III</sup> Complex with Field-Induced Single Molecule Magnet Behavior. *Inorg. Chem. Comm.* **2017**, *85*, 66-69. (b) Liu, M.-J.; Yuan, J.; Wang, B.-L.; Wu, S.-T.; Zhang, Y.-Q.; Liu, C.-M.; Kou, H.-Z. Spontaneous Resolution of Chiral Co(III)Dy(III) Single-Molecule Magnet Based on an Achiral Flexible Ligand. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 7611-7617.

<sup>65</sup> Qina, X.-Y.; Mab, Y.; Wanga, Q.-F.; Wang, C.; Sun, X.-L.; Liu, P. Synthesis of Enantiomerically Pure Nitronyl Nitroxide Radicals Through Chiral Pool. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 314-319.

<sup>66</sup> (a) Von Zelewsky, A.; Mamula, O. The Bright Future of Stereoselective Synthesis of Co-ordination Compounds. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 219-231. (b) Mamula, O.; Von Zelewsky, A. Supramolecular Coordination Compounds with Chiral Pyridine and Polypyridine Ligands Derived from Terpenes. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 87-95.



induciendo quiralidad helicoidal en el metal.<sup>67</sup> Algunos ejemplos representativos de cada una de las estrategias se muestran en la Figura 1.6.

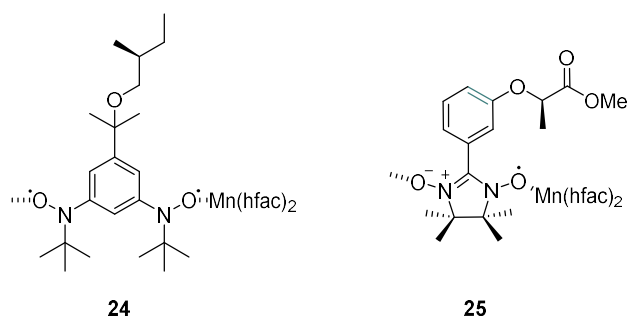


**Figura 1.6.** Ejemplos representativos de estrategias de síntesis de imanes quirales.<sup>63,64b</sup>

De todas ellas, la más usada es, sin duda, la basada en la participación de ligandos quirales radicalarios. Por tanto, la síntesis de ligandos radicalarios enantiopuros para la construcción de sistemas más complejos con propiedades magnéticas interesantes, supone un campo de investigación de elevado interés. La quiralidad en radicales orgánicos se puede obtener a través de centros estereogénicos, conformaciones atropoisoméricas o resolución espontánea a partir de moléculas aquirales que den lugar a una conformación quiral en estado

<sup>67</sup> Gruselle, M.; Train, C.; Boubekour, K.; Gredin, P.; Ovanesyan, N. Enantioselective Self-Assembly of Chiral Bimetallic Oxalate-Based Networks. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2491-2500.

sólido.<sup>68</sup> Para la síntesis de imanes quirales, los nitronil nitróxidos y los nitróxidos enantiopuros, basados en la estrategia de introducir quiralidad a través de átomos de carbono asimétricos, son las familias de compuestos más utilizadas en combinación con iones de metales paramagnéticos.<sup>69</sup> Entre los primeros ejemplos que se obtuvieron mediante esta metodología cabe destacar los complejos poliméricos **24** y **25** (Figura 1.7).



**Figura 1.7.** Ejemplos de imanes quirales obtenidos mediante estrategia metal-radical.

El compuesto **24** fue el primer complejo descrito basado en la coordinación de un ligando quiral radicalario bis(*tert*-butil nitróxido) y  $\text{Mn}(\text{hfac})_2$ , que mostró la capacidad de este ligando bidentado para generar un complejo que se ordena en forma de hélices monodimensionales quirales y cuyos estudios magnéticos muestran un comportamiento metamagnético, es decir, muestra antiferromagnetismo que cambia a ferromagnetismo mediante la aplicación de un campo magnético de giro de espín de 50 mT a 1.8 K.<sup>70</sup> Otro de

<sup>68</sup> (a) Minguet, M.; Amabilino, D. B.; Wurst, K. Veciana, J. Chirality of  $\alpha$ -Nitronyl Nitroxide Radicals in the Solid State. *J. Solid State Chem.* **2001**, *159*, 440-450. (b) Likhtenshtein, G. I.; Yamauchi, J.; Nakatsuji, S.; Smirnov, A. I.; Tamura, R. Nitroxides: Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science; Wiley-VCH: Weinheim, DEU, 2008. (c) Wang, H.; Gao, P.; Jing, L.; Sun, X.; Jiang, R. Synthesis and Characterization of BINOL Based Axially Chiral Nitronyl Nitroxide Radicals. *Acta Chim. Slov.* **2012**, *59*, 413-417.

<sup>69</sup> Likhtenshtein, G. I. *Nitroxides. Brief History, Fundamentals, and Recent Developments*; Springer: Jülich, DEU, 2020.

<sup>70</sup> Kumagai, H.; Inoue, K. A Chiral Molecular Based Metamagnet Prepared from Manganese Ions and a Chiral Triplet Organic Radical as a Bridging Ligand. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1601-1603.

los primeros complejos obtenidos mediante esta estrategia es el compuesto **25**, sintetizado a partir de un ligando nitronil nítróxido que incluye un brazo quiral y que ha servido de base para el estudio de las propiedades físicas de los compuestos magnéticos quirales. En este complejo, se demostró que el ligando era capaz de inducir una configuración quiral específicamente en la esfera de coordinación del manganeso. Las hélices que se generaban tanto en el ligando aislado como en el complejo eran muy similares, aunque su actividad óptica y magnética era diferente.<sup>71</sup> Sin embargo, no se han descrito hasta el momento ejemplos de compuestos P-estereogénicos aplicados al campo del magnetismo molecular, por lo que su desarrollo constituye un tema de gran interés.

Sí que se conocen numerosos compuestos radicalarios derivados de TEMPO que contienen fósforo, aunque su aplicación en el campo del magnetismo molecular ha recibido escasa atención. Entre estos se incluyen compuestos con agrupaciones de tipo fosfonato, (**26-27**),<sup>72</sup> fosfato (**28**),<sup>73</sup> fosforamidito (**29**),<sup>74</sup>

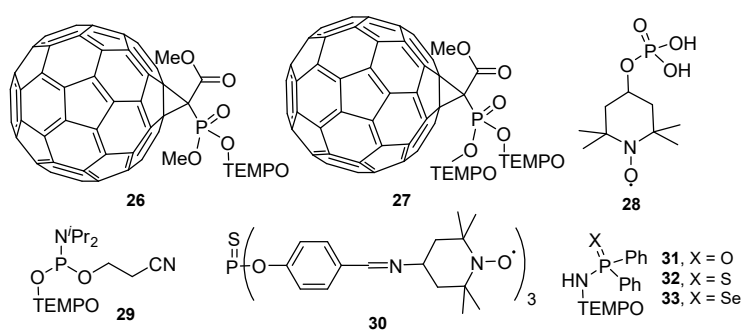
<sup>71</sup> (a) Minguet, M.; Luneau, D.; L'Hotel, E.; Villar, V.; Paulsen, C.; Amabilino, D. B.; Veciana, J. An Enantiopure Molecular Ferromagnet, *Angew Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 586-589. (b) Vidal-Gancedo, J.; Minguet, M.; Luneau, D.; Amabilino, D. B.; Veciana, J. Stereochemistry and EPR Investigation of a Chiral Molecular Magnet, *J. Phys. Chem. Solids*, **2004**, *65*, 723-726. (d) L'hotel, E.; Amabilino, D. B.; Sporer, C.; Luneau, D.; Veciana, J.; Paulsen, C. Intrinsic Avalanches and Collective Phenomena in a Mn(II)-Free Radical Ferrimagnetic Chain. *Phys. Rev. B*, **2008**, *77*, 064416.

<sup>72</sup> (a) Rockenbauer, A.; Gaudel-Siri, A.; Siri, D.; Berchadsky, Y.; Le Moigne, F.; Olive, G.; Tordo, P. Large Phosphorus Hyperfine Coupling as a Sensitive Tool for Studying Molecular Dynamics: ESR and Molecular Mechanics Studies of Ring Interconversion in the *cis*-2,5-Diphosphoryl-2,5-dimethyl-pyrrolidinoxyl Radical. *J. Phys. Chem. A*. **2003**, *107*, 3851-3857. (b) Franco, L.; Mazzoni, M.; Corvaja, C.; Gubskaya, V. P.; Berezhnaya, L. S.; Nuretdinov, I. A. TR-EPR of Single and Double Spin Labelled C<sub>60</sub> Derivatives: Observation of Quartet and Quintet Excited States in Solution. *Mol. Phys.* **2006**, *104*, 1543-1550.

<sup>73</sup> Iwamoto, S.; Kai, W.; Isogai, T.; Saito, T.; Isogai, A.; Iwata, T. Comparison Study of TEMPO-Analogous Compounds on Oxidation Efficiency of Wood Cellulose for Preparation of Cellulose Nanofibrils. *Polym. Degrad. Stab.* **2010**, *95*, 1394-1398.

<sup>74</sup> Wunderlich, C. H.; Huber, R. G.; Spitzer, R.; Liedl, K. R.; Kloiber, K.; Kreutz, C. A. Novel Paramagnetic Relaxation Enhancement Tag for Nucleic Acids: A Tool to Study Structure and Dynamics of RNA. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2697-2706.

tiofosfato (**30**),<sup>75</sup> fosfinamida (**31**),<sup>76</sup> tiofosfinamida (**32**)<sup>77</sup> y selenofosfinamida (**33**)<sup>77</sup> (Figura 1.8).



**Figura 1.8.** Ejemplos representativos de derivados de TEMPO que contienen fósforo.

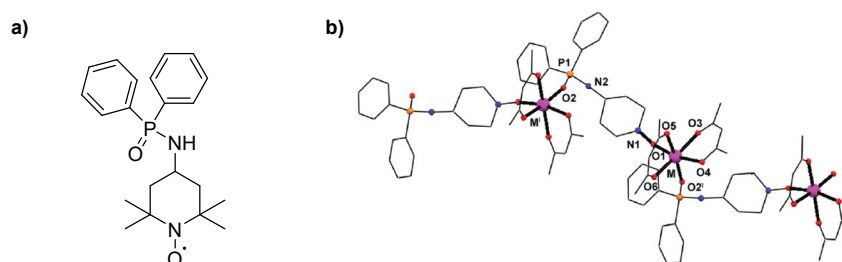
Recientemente, nuestro grupo ha descrito el primer ejemplo del uso de una fosfinamida portadora de TEMPO como ligando para la síntesis de compuestos de coordinación magnéticos (Figura 1.9a).<sup>77</sup> Así, el tratamiento del ligando bidentado dppnTEMPO (**31**) con  $M(\text{hfac})_2$  ( $M = \text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Mn}^{\text{II}}$  y  $\text{Co}^{\text{II}}$ ) dio lugar a diversos sistemas mono y bidimensionales mediante coordinación al metal a través de los grupos  $\text{P}=\text{O}/\text{N}-\text{O}\cdot$  (Figura 1.9b). En estos sistemas se encontró un comportamiento antiferromagnético generado por interacciones entre los iones metálicos y el radical. Este mismo radical se ha empleado en la síntesis de

<sup>75</sup> Lloveras, V.; Badetti, E.; Wurst, K.; Vidal-Gancedo, J. Synthesis, X-Ray Structure, Magnetic Properties, and a Study of Intra/Intermolecular Radical–Radical Interactions of a Triradical TEMPO Compound. *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 3302-3307.

<sup>76</sup> Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Novak, M. A.; Speziali, N. L.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Behaviour of Four Coordination Compounds Constructed with a Phosphinic Amide-TEMPO Radical and  $[\text{M}(\text{hfac})_2]$  ( $M = \text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$  and  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ). *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14889-14901.

<sup>77</sup> Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Navarro, Y.; Allão-Cassaró, R. A.; Ferreira, G. B.; Calancea, S.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Novel P,P-Diphenylphosphinic Amide-TEMPO Radicals Family: Synthesis, Crystal Structures, Spectroscopic Characterization, Magnetic Properties and DFT Calculations. *Polyhedron* **2018**, *144*, 166-175.

complejos con los metales lantánidos Gd, Tb y Dy,<sup>78</sup> en los que además de magnetismo, se ha encontrado que el complejo de terbio posee dos centros luminiscentes con propiedades diferentes dependiendo del centro donador (P=O o N-O·) unido al metal. Estos resultados, prueban la capacidad del ligando para modular las propiedades del metal y su potencial para generar materiales multifuncionales.



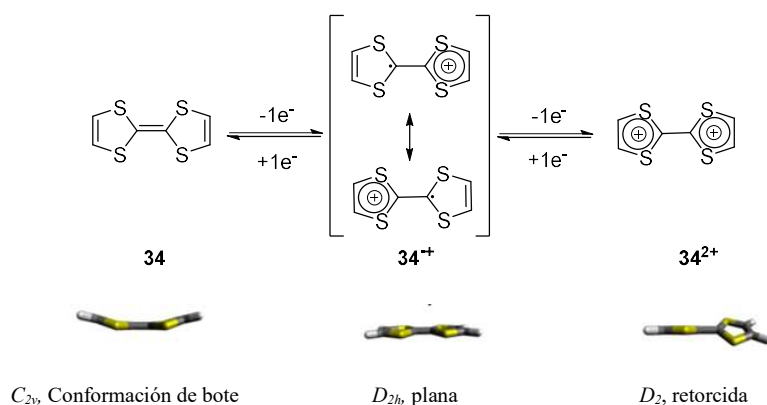
**Figura 1.9.** (a) Ligando dppnTEMPO. (b) Estructura molecular de los complejos  $[M(hfac)_2(dppnTEMPO)]$  ( $M = Mn$  y  $Co$ ). Los átomos de hidrógeno y flúor se han omitido por claridad.

Otro tipo de sistemas especialmente relevantes son aquellos que combinan interacciones magnéticas junto con conductividad eléctrica, obtenidos principalmente mediante coordinación entre iones de metales paramagnéticos con compuestos orgánicos conductores. En este campo cabe destacar un compuesto, el tetratíafulvaleno (TTF, **34**), cuyo carácter electrón-donador y reversibilidad electroquímica lo han convertido en uno de los fragmentos moleculares más empleados, junto con sus derivados, en la síntesis de materiales moleculares conductores.<sup>79</sup> El estudio de las propiedades de la molécula de TTF comenzó en la década de 1970, cuando se sintetizó por primera vez y se observó la capacidad

<sup>78</sup> Reis, S. G.; Briganti, M.; Soriano, S.; Guedes, G. P.; Calancea, S.; Tiseanu, C.; Novak, M. A.; del Águila-Sánchez, M. A.; Totti, F.; López-Ortiz, F.; Andruh, M.; Vaz, M. G. F. Binuclear Lanthanide-Radical Complexes Featuring Two Centers with Different Magnetic and Luminescence Properties. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 11676-11684.

<sup>79</sup> Segura, J. L.; Martín, N. New Concepts in Tetrathiafulvalene Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1372-1409.

inusualmente alta de sus sales oxidadas de conducir la electricidad.<sup>80</sup> La molécula de TTF, es un compuesto neutro formado por dos anillos de 1,3-ditolideno conectados mediante un enlace C=C sensibles a la oxidación. La pérdida de un electrón genera la especie radical-catiónica  $34^+$ , que posee una elevada estabilidad debido a que presenta en uno de los anillos un sistema aromático con 6 electrones  $\pi$  estabilizado mediante resonancia.<sup>81</sup> El producto de una segunda oxidación ocasiona la formación del sistema  $34^{2+}$  que posee dos anillos catiónicos aromáticos (Esquema 1.7). Estos dos procesos son completamente reversibles y muestran unos potenciales realmente bajos,<sup>82</sup> lo cual convierte al TTF en un excelente conductor y potencial interruptor molecular electroquímico.<sup>83</sup>



Esquema 1.7. Procesos de oxidación en TTF.

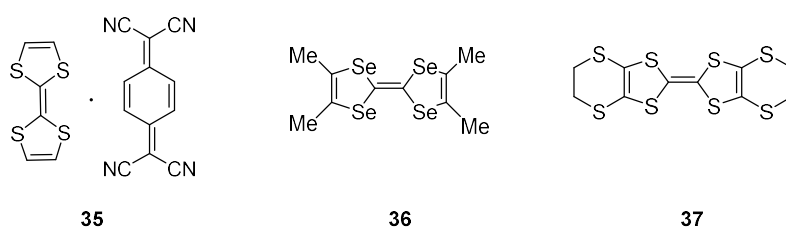
<sup>80</sup> (a) Coffen, D. L. Condensation of Carbon Disulfide with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2633-2636. (b) Wudl, F.; Wobschall, D.; Hufnagel, E. J. Electrical Conductivity by the Bis(1,3-dithiole)-bis(1,3-dithiolium) System. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 670-672.

<sup>81</sup> Wudl, F.; Smith, G. M.; Hufnagel, E. J. Bis-1,3-dithiolium Chloride: an Unusually Stable Organic Radical Cation. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1453-1454.

<sup>82</sup> Devonport, W.; Blower, M. A.; Bryce, M. R.; Goldenberg, L. M. A Redox-Active Tetrathiafulvalene [2]Pseudorotaxane: Spectroelectrochemical and Cyclic Voltammetric Studies of the Highly-Reversible Complexation/Decomplexation Process *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 885-887.

<sup>83</sup> Schröder, H. V.; Schalley, C. A. Tetrathiafulvalene – a Redox-Switchable Building Block to Control Motion in Mechanically Interlocked Molecules. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2163-2185.

La asociación del TTF (donador  $\pi$  muy fuerte) junto a la especie aceptora de electrones tetracianoquinodimetano (TCNQ, **35**) (Figura 1.10), dio lugar a los denominados complejos de transferencia de carga, en los que se observó un comportamiento metálico.<sup>84</sup> En 1979 se preparó el primer superconductor orgánico, el tetrametilselenafulvaleno (TMTSF)<sub>2</sub>X (X = PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>),<sup>85</sup> utilizando un análogo del TTF que contenía átomos de selenio **36**. El aumento de la dimensionalidad de los sistemas, permitió la obtención de sales superconductoras de bis(etilenditio)TTF (BEDT-TTF, **37**) y TMTSF. En este sentido, el BEDT-TTF fue el descubrimiento más importante, ya que todas las bases superconductoras de TTF con una temperatura crítica  $T_c > 10$  K son sales de BEDT-TTF.<sup>86</sup>



**Figura 1.10.** Complejo de transferencia de carga TTF-TCNQ (**35**). Tetrametiltetra-selenafulvaleno (TMTSF, **36**). Bis(etilenditio)tetrathiafulvaleno (BEDT-TTF, **37**).

Por tanto, su bajo potencial de oxidación, reversibilidad, capacidad de apilamientos ordenados y estabilidad frente a un gran número de transformaciones sintéticas, hacen que los compuestos derivados de TTF hayan

<sup>84</sup> Ferraris, J.; Cowan, D. O.; Walatka, V.; Perlstein, J. H. Electron Transfer in a New Highly Conducting Donor-Acceptor Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 948-949.

<sup>85</sup> Jérôme D.; Mazaud A.; Ribault M.; Bechgaard K. Superconductivity in a Synthetic Organic Conductor (TMTSF)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>. *J. Phys. Lett.* **1980**, *41*, L95-L98.

<sup>86</sup> (a) Bryce M., Tetrathiafulvalenes as  $\pi$ -Electron Donors for Intramolecular Charge-Transfer Materials, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 11-23. (b) Bryce M. R., Functionalised Tetrathiafulvalenes: New Applications as Versatile  $\pi$ -Electron Systems in Materials Chemistry, *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 589-598. (c) Gorgues A. Polyfunctionalized Tetrathiafulvalenes for Advanced Materials. *J. Phys. IV* **2004**, *114*, 405-410.

encontrado aplicaciones en numerosos campos como sistemas optoelectrónicos<sup>87</sup> o materiales orgánicos termoeléctricos,<sup>88</sup> entre otros.<sup>89</sup>

En los últimos años, el diseño de materiales moleculares magnéticos basados en TTF ha adquirido un gran interés, debido al descubrimiento en ellos de nuevas propiedades de transporte electrónico como sistemas antiferromagnéticos superconductores o transiciones superconductoras inducidas por un campo magnético.<sup>90</sup> La manera más sencilla de obtener estos compuestos es la coordinación de ligandos derivados de TTF funcionalizados con diferentes sitios de coordinación, con iones paramagnéticos de metales de transición. Los complejos así formados son precursores de interacciones  $\pi$ -d para la obtención de compuestos con sinergia entre magnetismo y conductividad.<sup>91</sup> En 2001, Ouahab y colaboradores describieron el primer ejemplo de un complejo de Cu(II) con un ligando derivado de TTF en el que existe interacción  $\pi$ -d a través de enlace, el *trans*-[Cu<sup>II</sup>(hfac)<sub>2</sub>(TTF-CH=CH-4-py)<sub>2</sub>] (**38**) (hfac = hexafluoroacetilacetato; TTF-CH=CH-4-py = 4-(2-tetrathiafulvaleniletetil)piridina) (Figura 1.11), que mostró además un comportamiento paramagnético.<sup>92</sup> Desde principios de los 2000, se ha venido aplicando además la idea de coordinación de ligandos de TTF

---

<sup>87</sup> (a) Segura, J. L.; Martín, N. New Concepts in Tetrathiafulvalene Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1372-1409. (b) Dong, H.; Hu, W. Multilevel Investigation of Charge Transport in Conjugated Polymers. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2435-2443.

<sup>88</sup> Kiyota, Y.; Kawamoto, T.; Mori, H.; Mori, T. The Thermoelectric Power of Band-Filling Controlled Organic Conductors,  $\beta'$ -(BEDT-TTF)<sub>3</sub>(CoCl<sub>4</sub>)<sub>2-x</sub>(GaCl<sub>4</sub>)<sub>x</sub>. *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 2004-2010.

<sup>89</sup> Yamada, J.; Sugimoto, T. *TTF Chemistry: Fundamentals and Tetrathiafulvalene*; Kodansha-Springer: Tokyo, JPN, 2004.

<sup>90</sup> (a) Tanaka, H.; Kobayashi, H.; Kobayashi, A.; Cassoux, P. Superconductivity, Antiferromagnetism, and Phase Diagram of a Series of Organic Conductors:  $\lambda$ -(BETS)<sub>2</sub>Fe<sub>x</sub>Ga<sub>1-x</sub>Br<sub>y</sub>Cl<sub>4-y</sub>. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1685-1689. (b) Uji, S.; Shinagawa, H.; Terashima, T.; Terakura, C.; Yakabe, T.; Terai, Y.; Tokumoto, M.; Kobayashi, A.; Tanaka, H.; Kobayashi, H. Magnetic-field-induced Superconductivity in a Two-dimensional Organic Conductor. *Nature* **2001**, *410*, 908-910.

<sup>91</sup> Pointillart, F.; Golhen, S.; Cador, O. Ouahab, L. Paramagnetic 3D Coordination Complexes Involving Redox-Active Tetrathiafulvalene Derivatives: an Efficient Approach to Elaborate Multi-Properties Materials. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1949-1960.

<sup>92</sup> Iwahori, F.; Golhen, S.; Ouahab, L.; Carlier, R.; Sutter, J.-P. Cu(II) Coordination Complex Involving TTF-py as Ligand. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6541-6542.

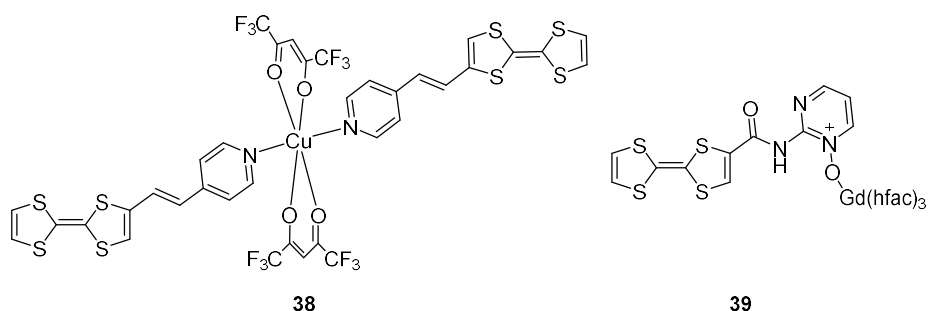


con lantánidos, generando sistemas excepcionales que comparten la conductividad del bloque orgánico junto a las propiedades magnéticas y luminiscentes de los iones de lantánidos.<sup>93</sup> El primer complejo obtenido mediante esta metodología del cual se describió su estructura cristalina fue el  $[\text{Gd}(\text{hfac})_3(\text{TTF-CONH-2-Pym-1-óxido})_3](\text{CH}_2\text{Cl}_2) \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_{14}$ , **39** (Figura 1.11).<sup>94</sup> Además, la fácil derivatización del fragmento TTF, ha propiciado el desarrollo de materiales multifuncionales mediante la introducción de una nueva propiedad en estos sistemas: la quiralidad, dando lugar a compuestos que combinan anisotropía magnética y eléctrica.<sup>95</sup> Sin embargo, han sido pocos los materiales quirales magnético-conductores descritos hasta la fecha, por lo que su síntesis resulta de gran interés para llegar a entender en profundidad los efectos de la quiralidad en este tipo de materiales.

<sup>93</sup> Cador, O.; Le Guennic, B.; Ouahab, L.; Pointillart, F. Decorated Tetrathiafulvalene Based Ligands: Powerful Chemical Tools for the Design of Single-Molecule Magnets. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 148-164.

<sup>94</sup> Pointillart, F.; Le Gal, Y.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. 4f Gadolinium(III) Complex Involving Tetrathiafulvalene-amido-2-pyrimidine-1-oxide as a Ligand. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4631-4633.

<sup>95</sup> (a) Yang, S.; Pop, F.; Melan, C.; Brooks, A. C.; Martin, L.; Horton, P.; Auban-Senzier, P.; Rikken, G. L. J. A.; Avarvari, N.; Wallis, J. D. Charge Transfer Complexes and Radical Cation Salts of Chiral Methylated Organosulfur Donors. *CrysEngComm* **2014**, *16*, 3906-3916. (b) Martin, L.; Akutsu, H.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. Chirality in Charge-Transfer Salts of BEDT-TTF of Tris(oxalato)chromate(III). *CrysEngComm* **2015**, *17*, 2783-2790. (c) Pop, F.; Auban-Senzier, P.; Canadell, E.; Avarvari, N. Anion Size Control of the Packing in the Metallic versus Semiconducting Chiral Radical Cation Salts (DM-EDT-TTF)<sub>2</sub>XF<sub>6</sub> (X = P, As, Sb). *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12438-12441. (d) Cui, L.; Lv, Z.-P.; Leong, C. F.; Ru, J.; D'Alessandro, D. M.; Song, Y.; Zuo, J.-L. Chiral Heterobimetallic Chains from a Dicyanideferrite Building Block Including a  $\pi$ -Conjugated TTF Annulated Ligand. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16575-16584. (e) Olejniczak, I.; Frackowiak, A.; Ptaszynski, K.; Pop, F.; Avarvari, N. Charge Fluctuations in the Dimer-Mott Insulating State of (*rac*-DM-EDT-TTF)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 21975-21984.



**Figura 1.11.** Complejos de derivados de TTF con  $M(\text{hfac})_n$ .

## 1.2 Efectos orto en química *click*

El desarrollo de métodos sintéticos óptimos que busquen una máxima eficiencia química resulta fundamental en nuestros días. Para ello, es necesario diseñar rutas que posean una serie de cualidades como son la simplicidad (llevar a cabo la síntesis en el menor número de pasos posibles), la selectividad de la transformación, su facilidad experimental y el bajo impacto ambiental de las mismas.<sup>96</sup> La catálisis constituye una herramienta esencial que, a través del empleo de mínimas cantidades de sustratos especialmente diseñados para cada tipo de reacción, permite aumentar de manera significativa tanto el rendimiento como la selectividad de la misma, además de disminuir tiempos de reacción y minimizar la generación de subproductos. En este sentido, los complejos de metales juegan un papel fundamental, ya que son capaces de activar los sustratos mediante coordinación al metal, haciendo que disminuya la energía de activación y favoreciendo el proceso.

En este contexto nace la llamada química *click*, introducida por el profesor Sharpless en 2001<sup>97</sup> y cuya filosofía se inspira en la sencillez de los procesos que suceden en la naturaleza, donde se generan compuestos de una gran

<sup>96</sup> Zweifel, G. S.; Nantz, M. H. *Modern Organic Synthesis: an Introduction*; W. H. Freeman: New York, USA, 2007.

<sup>97</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

complejidad a través de la unión de fragmentos sencillos y mediante reacciones modulares rápidas y eficientes.<sup>98</sup> Para que un procedimiento sea incluido dentro de la química *click* debe cumplir una serie de características, tales como: facilidad experimental y empleo de reactivos accesibles, tolerancia a una gran cantidad de grupos funcionales y medios de reacción, alta selectividad y especificidad, elevados rendimientos, insensibilidad al agua y al oxígeno y fácil aislamiento de los productos finales.<sup>99</sup> Todas estas exigencias, hacen que tan solo unos pocos procedimientos puedan ser catalogados dentro de esta filosofía, entre los que se incluyen:

- Reacciones de cicloadición, entre las que se destacan las cicloadiciones 1,3-dipolares<sup>100</sup> o cicloadiciones [4+2].<sup>101</sup>
- Reacciones de sustitución nucleofílica o apertura de anillo, generalmente en electrófilos como epóxidos<sup>102</sup> o aziridinas,<sup>103</sup> entre otros.
- Reacciones de tipo no aldólica en grupos carbonilo, como la síntesis de hidrazonas,<sup>104</sup> oximas<sup>105</sup> y ureas.

<sup>98</sup> Xu, L.; Dong, J. Click Chemistry: Evolving on the Fringe. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 414-419.

<sup>99</sup> Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.

<sup>100</sup> Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloaddition – Introduction, Survey, Mechanism; Padwa, A., Eds.; John Wiley and Sons: New York, USA, 1984; Vol. 1, pp 1-176.

<sup>101</sup> Jorgensen, K. A. Catalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions of Carbonyl Compounds and Imines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.

<sup>102</sup> Kagabu, S.; Kaiser, C.; Keller, R.; Becker, P. G.; Mueller, K. H.; Knothe, L.; Rihs, G.; Prinzbach, H. *cis-/trans* -[1.1.1]-Trithia- und *trans* -[4.4.4]-Hexathia-tris- $\sigma$ -homobenzole. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 741-756.

<sup>103</sup> (a) Tanner, D. Chiral Aziridines - Their Synthesis and Use in Stereoselective Transformations. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619. (b) Bennani, Y. L.; Zhu, G.-D.; Freeman, J. C. Scandium-Mediated Opening of Aziridine Carboxylates: A Facile Synthesis of Aryl Substituted Tryptophans. *Synlett* **1998**, 754-756.

<sup>104</sup> Ganguly, T.; Kasten, B. B.; Bučar, D. K.; MacGillivray, L. R.; Berkman, C. E.; Benny, P. D.; The Hydrazide/Hydrazone Click Reaction as a Biomolecule Labeling Strategy for M(CO)<sub>3</sub> (M = Re, (99m)Tc) Radiopharmaceuticals. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12846-12848.

<sup>105</sup> Grover, G. N.; Lam, J.; Nguyen, T. H.; Segura, T.; Maynard, H. D. Biocompatible Hydrogels by Oxime Click Chemistry. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 3013-3017.

- Algunas reacciones de adición a enlaces múltiples C-C, como la epoxidación,<sup>106</sup> dihidroxilación,<sup>107</sup> aziridación,<sup>108</sup> y adiciones de haluros de nitrosilo y sulfonilo.
- Reacciones de intercambio de fluoruro de azufre(VI) (SuFEx).<sup>109</sup>
- Reacciones de transferencia diazo usando fluorosulfuril azida (FSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) para convertir aminas primarias en su correspondiente azida.<sup>110</sup>

De entre ellas, la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se ha convertido en el prototipo de las reacciones *click*. Esta reacción fue descrita por primera vez por Huisgen en la década de los 60<sup>111</sup> y hoy en día se ha convertido en la ruta más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles. El proceso está fuertemente favorecido termodinámicamente ( $\Delta H^0$  entre -50 and -65 kcal mol<sup>-1</sup>), debido a la alta energía potencial que contienen azidas y alquinos, sin embargo, su alta barrera energética (aproximadamente 25 kcal mol<sup>-1</sup> para metil azida y propino), hizo que los primeros ejemplos descritos requirieran del empleo de elevadas temperaturas y tiempos reacción de entre 12 y 60 horas, originando además mezclas prácticamente equimolares de los regioisómeros 1,4 y 1,5 (Esquema

---

<sup>106</sup> Adofsson, H.; Converso, A.; Sharpless, K. B. Comparison of Amine Additives most Effective in the new Methyltrioxorhenium-Catalyzed Epoxidation Process. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3991-3994.

<sup>107</sup> Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

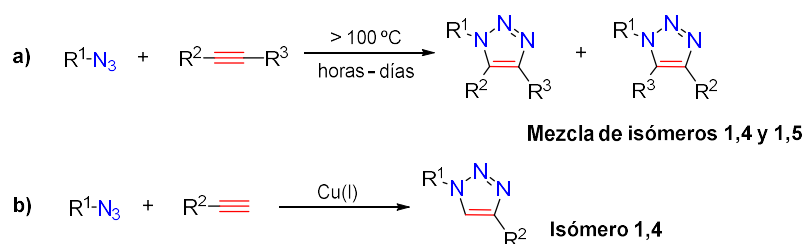
<sup>108</sup> Gontcharov, A. V.; Liu, H.; Sharpless, K. B. *tert*-Butylsulfonamide. A New Nitrogen Source for Catalytic Aminohydroxylation and Aziridination of Olefins. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 783-786.

<sup>109</sup> (a) Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx): another Good Reaction for Click Chemistry. *Angew. Chem. Int.* **2014**, *53*, 9430-9448. (b) Barrow, A. S.; Smedley, C. J.; Zheng, Q.; Li, S.; Dong J.; Moses, J. E. The Growing Applications of SuFEx Click Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4731-4758.

<sup>110</sup> (a) Meng, G.; Guo, T.; Ma, T.; Zhang, J.; Shen, Y.; Sharpless, K. B.; Dong, J. Modular Click Chemistry Libraries for Functional Screens Using a Diazotizing Reagent. *Nature* **2019**, *574*, 86-89. (b) Topczewski, J. J.; Liu, E. Double Click Enables Synthesis of Chemical Libraries for Drug Discovery. *Nature* **2019**, *574*, 42-43.

<sup>111</sup> (a) Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-632. (b) Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3 Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 633-696.

1.8a).<sup>112</sup> Esta selectividad se conseguía mejorar mediante el cambio de las propiedades electrónicas de los reactivos. Así, se descubrió que el uso de alquinos deficientes en electrones promovía la formación del isómero 1,4, mientras que el empleo de azidas deficientes en electrones permitía mejorar la proporción del isómero 1,5, aunque en ninguno de los casos se conseguía un control total de la selectividad.<sup>113</sup>



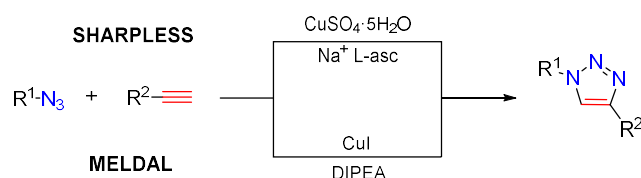
**Esquema 1.8** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos (a) sin catalizador, (b) catalizada por sales de cobre(I).

No fue hasta el año 2002, cuando esta reacción alcanzó su auge gracias al descubrimiento, por Meldal y Sharpless, de la versión catalizada por cobre(I) (CuAAC, acrónimo en inglés de “copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition”, Esquema 1.8b) en la que se conseguía un control absoluto de la regioselectividad, dirigiendo la reacción únicamente a la formación del isómero 1,4, además de aumentar la velocidad de reacción en hasta 7 órdenes de magnitud debido a la activación del enlace C-H del alquino terminal.<sup>112</sup> Meldal y colaboradores emplearon una combinación de CuI como catalizador y la base *N,N*-diisopropilamina (DIPEA) como estabilizador de la sal en disolución, consiguiendo sintetizar 1,2,3-triazoles en distintos disolventes y empleando

<sup>112</sup> Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I) Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

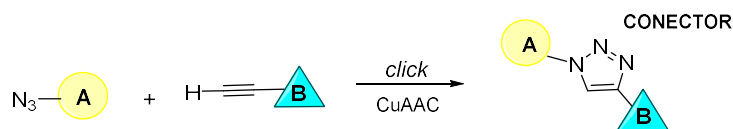
<sup>113</sup> Lwowski, W. In 1,3-Dipolar Cycloaddition; Padwa, A., Eds.; John Wiley and Sons: New York, USA, 1984; Vol. 1, pp 621-634.

alquinos inmovilizados en fase sólida.<sup>114</sup> En el mismo año, Sharpless, Fokin y colaboradores describieron otra versión catalizada por sulfato de cobre(II) pentahidratado y ascorbato de sodio que permitía llevar a cabo la cicloadición entre una gran variedad de azidas y alquinos empleando agua como disolvente (Esquema 1.9).<sup>115</sup>



**Esquema 1.9.** Condiciones de Sharpless y Meldal para la síntesis de triazoles 1,4-disustituidos catalizada por Cu(I).

Su excelente perfil cinético y termodinámico, junto con su completa especificidad, la biocompatibilidad de los reactivos, la sencillez de purificación, accesibilidad de los fragmentos azida y alquino y su baja sensibilidad a efectos estéricos, ha hecho que esta reacción se haya convertido en uno de los métodos más poderosos en nuestros tiempos para la unión de bloques moleculares de distinta naturaleza (Esquema 1.10).<sup>116</sup>



Compuesto conjugado de A y B

**Esquema 1.10.** CuAAC como reacción *click* en procesos de conjugación.

<sup>114</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

<sup>115</sup> Rostovstev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

<sup>116</sup> Neumann, S.; Biewend, M.; Rana, S.; Binder, W. H. The CuAAC: Principles, Homogeneous and Heterogeneous Catalysts, and Novel Developments and Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, *41*, 1900359.

Destaca por su aplicación en la ciencia de polímeros, en la que se han conseguido fabricar de manera sencilla estructuras que poseen una alta complejidad, como dendrímeros<sup>117</sup> y polímeros de bloque<sup>118</sup> o estrella.<sup>119</sup> Además, la alta estabilidad de los 1,2,3-triazoles generados a medios oxidantes y reductores, junto con su resistencia a la hidrólisis enzimática y la similitud de sus características físico-químicas con las amidas presentes en el enlace peptídico, favorecen la compatibilidad de estos sistemas con medios biológicos.<sup>120</sup>

De manera alternativa a las sales de cobre, se ha descrito la capacidad de otros metales como Ni(II),<sup>121</sup> Pd(II)<sup>121,122</sup> y Pt(II)<sup>121</sup> de generar 1,2,3-triazoles 1,4 disustituídos. El isómero 1,5 es posible obtenerlo de manera regioselectiva mediante catálisis con Ru(II) (Esquema 1.11).<sup>123</sup> Si bien este procedimiento constituye una buena herramienta sintética, las temperaturas usualmente altas que se requieren, junto a un mayor tiempo de reacción y una menor disponibilidad del

<sup>117</sup> Voit, B. The Potential of Cycloaddition Reactions in the Synthesis of Dendritic Polymers. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1139-1151.

<sup>118</sup> (a) Altintas, O.; Speros, J. C.; Bates, F. S.; Hillmyer, M. A. Straightforward Synthesis of Model Polystyrene-block-poly(vinyl alcohol) Diblock Polymers. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 4243-4250. (b) Gulyuz, S.; Ozkose, U. U.; Kocak, P.; Telci, D.; Yilmaz, O.; Tasdelen, M. A. In-vitro Cytotoxic Activities of Poly(2-ethyl-2-oxazoline)-based Amphiphilic Block Copolymers Prepared by CuAAC Click Chemistry. *eXPRESS Polym. Lett.* **2018**, *12*, 146-158.

<sup>119</sup> Binder, W. H.; Petraru, L.; Roth, T.; Groh, P. W.; Pálfi, V.; Keki, S.; Ivan, B.; Magnetic and Temperature-Sensitive Release Gels from Supramolecular Polymers. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 1317-1326.

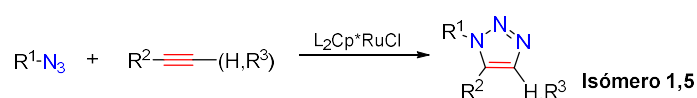
<sup>120</sup> (a) Home, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. Heterocyclic Peptide Backbone Modifications in an Alpha-Helical Coiled Coil. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366-15367. (b) Hein, C. D.; Liu, X.-M.; Wang, D. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216-2230.

<sup>121</sup> Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. Catalyst Performance in "Click" Coupling Reactions of Polymers Prepared by ATRP: Ligand and Metal Effects. *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451-6457.

<sup>122</sup> Chowdhury, C.; Mandal, S. B.; Achari, B. Palladium-Copper Catalysed Heteroannulation of Acetylenic Compounds: an Expedient Synthesis of Isoindoline Fused with Triazoles. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8531-8534.

<sup>123</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.

catalizador, hacen que este proceso no se pueda catalogar dentro de la química *click*.



**Esquema 1.11.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por complejos de rutenio.

El sistema catalítico más ampliamente empleado en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos consiste en la mezcla de  $Cu_2SO_4 \cdot 5H_2O$ /ascorbato de sodio, donde la especie catalítica de Cu(I) se genera mediante reducción *in situ* del Cu(II) en el medio de reacción (condiciones de Sharpless, Esquema 1.8). Ambos compuestos son muy baratos y su toxicidad es muy baja. Otra alternativa consiste en la adición directa de sales de cobre(I), evitando la presencia de agentes reductores en el medio (condiciones de Meldal, Esquema 1.8). Sin embargo, la tendencia a la desproporción del cobre en este estado de oxidación y su baja solubilidad hace que sea necesaria la adición de ligandos que lo estabilicen y protejan del oxígeno y la humedad.<sup>124</sup> Además de la estabilización del catalizador, los ligandos pueden actuar como bases favoreciendo el primer paso de la reacción, que es la formación de un acetiluro de cobre(I), y acelerando por tanto el proceso.<sup>125</sup> Los ligandos basados en nitrógeno son los más ampliamente utilizados en reacciones CuAAC. Así, se ha demostrado que aminas alifáticas

<sup>124</sup> Schunack, M.; Gragert, M.; Döhler, D.; Michael, P.; Binder, W. H. Low-Temperature Cu(I)-Catalyzed “Click” Reactions for Self-Healing Polymers. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 205-214.

<sup>125</sup> Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G. Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570-14576.



como la TEA (trietilamina)<sup>126</sup> y la DIPEA<sup>127</sup> son capaces de acelerar la reacción facilitando la etapa de desprotonación del alquino. El uso de ligandos politriazólicos como tris((1-bencil-4-triazolil)metil)amina (TBTA)<sup>128</sup> y tris((hidroxipropiltriazolil)metil)amina (THPTA)<sup>129</sup> (Figura 1.12) supuso una mejora sustancial en la cinética de la reacción, por su extraordinaria capacidad de estabilizar el estado de oxidación +1 del cobre, posibilitando la disminución de la concentración de cobre necesaria en el medio de reacción. El cambio de los sustituyentes alquílicos o bencílicos de estos ligandos por otros más voluminosos, como en el caso del compuesto tris((*tert*-butiltriazolil)metil)amina (TTTA)<sup>130</sup> y el ácido bis((*tert*-butiltriazolil)metil)amino)metiltriazolil acético (BTTAA),<sup>131</sup> permitieron además evitar reacciones secundarias como el homoacoplamiento de alquinos.

<sup>126</sup> (a) Wu, Y.-M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q.-Y. Regioselective Synthesis of Fluoroalkylated [1,2,3]-Triazoles by Huisgen Cycloaddition. *Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1415-1423. (b) Yan, Z.-Y.; Zhao, Y.-B.; Fan, M.-J.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-M. General Synthesis of (1-substituted-1*H*-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)-dialkylamines via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction in Water. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331-9337.

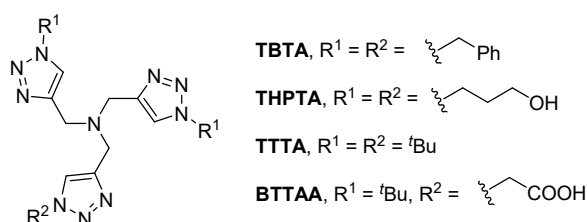
<sup>127</sup> Roice, M.; Johannsen, I.; Meldal, M. High Capacity Poly(ethylene glycol) Based Amino Polymers for Peptide and Organic Synthesis. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 662-673.

<sup>128</sup> Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

<sup>129</sup> (a) Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G. Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883. (b) Hong, V.; Steinmetz, N. F.; Manchester, M.; Finn, M. G. Labeling Live Cells by Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Click Chemistry. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1912-1916.

<sup>130</sup> Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne cycloaddition (CuAAC) and Beyond: Bew Reactivity of Copper(I) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.

<sup>131</sup> Besanceney-Webler, C.; Jiang, H.; Zheng, T.; Feng, L.; Soriano del Amo, D.; Wang, W.; Klivansky, L. M.; Marlow, F. L.; Liu, Y.; Wu, P. Increasing the Efficacy of Bioorthogonal Click Reactions for Bioconjugation: a Comparative Study. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8051-8056.



**Figura 1.12.** Ligandos N-donadores usados para acelerar reacciones CuAAC.

Otra característica que se ha observado en la reacción CuAAC es su capacidad de autoaceleración.<sup>132</sup> La aceleración se atribuye principalmente a la creciente concentración de anillos de 1,2,3-triazol y su participación como ligandos internos. Estos sistemas contienen 3 átomos de nitrógeno que son capaces de actuar como donadores y formar un complejo temporal con el acetiluro de cobre, haciendo que éste esté próximo a la azida y favoreciendo por tanto la reacción.<sup>133</sup> A partir de esta observación, y basándose en la posibilidad de acelerar la reacción mediante preorganización de los reactivos, se ha descubierto el potencial superior de las azidas quelantes de influir en la velocidad de la transformación con respecto al uso de ligandos externos (Esquema 1.12a). Es el caso de las picolil azidas que, si bien su uso en reacciones CuAAC ya era conocido,<sup>134</sup> no fue hasta 2009 cuando se demostró la tremenda influencia del nitrógeno del anillo de piridina presente en **40** en la cinética de la reacción (Esquema 1.12b).<sup>135</sup> En este ejemplo se logró una conversión total al compuesto

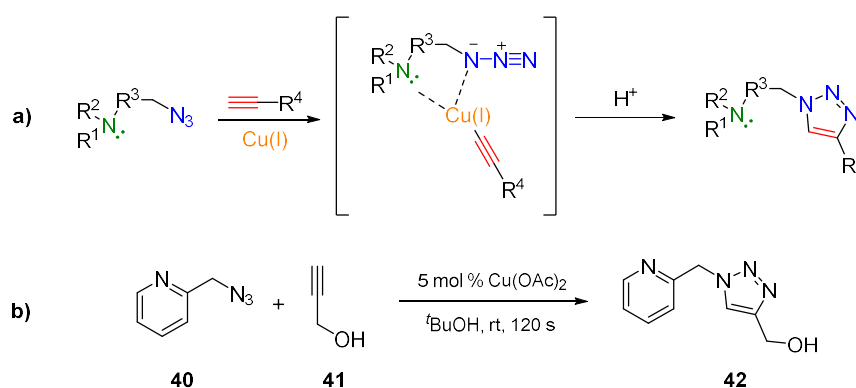
<sup>132</sup> (a) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215. (b) Döhler, D.; Michael, P.; Binder, W. H. CuAAC-Based Click Chemistry in Self-Healing Polymers. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2610-2620.

<sup>133</sup> Döhler, D.; Michael, P.; Binder, W. H. Autocatalysis in the Room Temperature Copper(I)-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloaddition of Multivalent Poly(acrylate)s and Poly(isobutylene)s. *Macromolecules* **2012**, *45*, 3335-3345.

<sup>134</sup> Ko, S. K.; Jang, H. J.; Kim, E.; Park, S. B. Concise and Diversity-Oriented Synthesis of Novel Scaffolds Embedded with Privileged Benzopyran motif. *Chem. Commun.* **2006**, *28*, 2962-2964.

<sup>135</sup> Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. Apparent Copper(II)-Accelerated Azide–Alkyne Cycloaddition. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4954-4957.

**42** en tan solo 120 segundos a temperatura ambiente, bajo unas condiciones de reacción óptimas. Estudios posteriores han demostrado que el nitrógeno que se encuentra dentro del anillo de piridina es capaz de aumentar la electrofilia de la azida mediante quelación con el cobre(I), haciendo que el nitrógeno alfa esté próximo al acetiluro y disminuya la barrera cinética del ataque nucleofílico.<sup>136</sup>



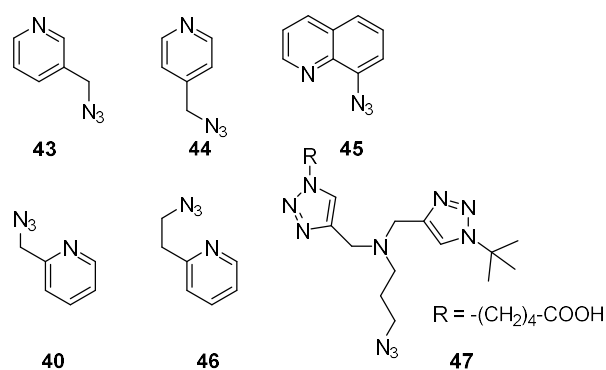
**Esquema 1.12.** (a) Efecto de aceleración de azidas quelantes en química *click* mediante formación de un precomplejo de Cu (I). (b) Primer ejemplo descrito del efecto de un nitrógeno orto en la velocidad de reacción.

El estudio cinético de una gran variedad de azidas quelantes en la reacción con 7-etinilcumarina catalizada por el sistema  $\text{CuSO}_4$ /ascorbato de sodio mostró que el efecto de aceleración depende de la proximidad espacial del átomo de nitrógeno donador con respecto al grupo azida, Figura 1.13.<sup>137</sup> Así, se vio que las azidas **43** y **44** no producían un aumento de la velocidad de reacción por encontrarse el centro donador lejos de la posición reactiva. Tampoco se observaron efectos positivos en la azida **45**, cuya rigidez impide una buena coordinación con el acetiluro de cobre. La introducción de un brazo espaciador

<sup>136</sup> Kuang, G.-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. Chelation-Assisted, Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540-6548.

<sup>137</sup> Bevilacqua, V.; King, M.; Chaumontet, M.; Nothisen, M.; Gabillet, S.; Buisson, D.; Puente, C.; Wagner, A.; Taran, F. Copper-Chelating Azides for Efficient Click Conjugation Reactions in Complex Media. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5872-5876.

alquílico en la posición orto de la piridina resultó clave para la modificación de la cinética, encontrándose un factor de aumento de la velocidad de reacción de  $13.35 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$  para **40** con respecto a la bencil azida y siendo aún superior en la azida **46**, donde la introducción de un nuevo grupo metileno en la cadena espaciadora permite un mejor movimiento de la azida y la adopción de una geometría óptima para la coordinación.



**Figura 1.13.** Azidas quelantes estudiadas en CuAAC.

Los mejores resultados se han conseguido mediante la modificación de los ligandos externos para incrementar la velocidad de reacción en la química *click* introduciendo un fragmento azido en la estructura. Así, el ligando más eficiente descrito hasta la fecha es el compuesto **47**, con el que se ha alcanzado una velocidad de conversión de  $402.54 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$  al compuesto *click*. Sin embargo, este tipo de sistemas adolece de una baja aplicabilidad sintética.

### 1.3 Objetivos

Basándose a la información analizada en los apartados anteriores, los objetivos que se plantean en esta tesis doctoral son los siguientes:

- Desarrollo de una metodología para la síntesis de fosfinamidas P-estereogénicas radicalarias. Complejación con iones de metales paramagnéticos y estudio de sus aplicaciones en magnetismo molecular.
- Síntesis de nuevos ligandos multidentados fosforados portadores de varias unidades de espín. Aplicaciones en magnetismo molecular.
- Síntesis de nuevos ligandos fosforados con múltiples centros de coordinación que incluyan una unidad de TTF como fragmento conductor. Desarrollo de compuestos P-estereogénicos conductores.
- Estudio del efecto orto del grupo  $(\text{NEt}_2)_2\text{P}=\text{O}$  de azidas aromáticas *orto*-funcionalizadas en reacciones CuAAC. Síntesis de 5-triacenil-triazoles. Extensión de la metodología a otros grupos directores y estudio de las propiedades de coordinación de los nuevos ligandos con distintos metales de transición.



## **Capítulo 2**

### **Síntesis de radicales P-estereogénicos derivados de TEMPO. Aplicaciones en magnetismo molecular**





## 2.1 Introducción

Los radicales nitroxilo son compuestos muy útiles por su estabilidad y versatilidad sintética, tanto es así que hasta la fecha se han descrito innumerables derivados con aplicaciones en campos muy diversos como la biología, la medicina o la ciencia de materiales. De entre ellas, destacan sus aplicaciones como sondas de espín para estudiar mecanismos intracelulares<sup>1</sup> y su utilización como agentes de contraste en técnicas de Resonancia Magnética de Imagen<sup>2</sup> y de polarización en técnicas de Polarización Nuclear Dinámica aplicadas a la RMN (DNP-NMR).<sup>3</sup> También son importantes en el campo de la medicina por ser compuestos antioxidantes capaces de reducir el estrés celular oxidativo<sup>4</sup> y en el de materiales, donde cabe destacar los polímeros que contienen múltiples fragmentos nitroxilo, que han mostrado ser útiles en el área del almacenamiento de energía como baterías orgánicas.<sup>5</sup> Además, durante las últimas décadas, el interés de estos compuestos como puerta de acceso a materiales magnéticos ha crecido de manera exponencial, tanto en la construcción de imanes orgánicos puros<sup>6</sup> como por su integración en materiales híbridos de naturaleza orgánica-

<sup>1</sup> Xia, L.; Zhang, C.; Li, M.; Wang, K.; Wang, Y.; Xu, P.; Hu, Y. Nitroxide-Radicals-Modified Gold Nanorods for In Vivo CT/MRI-Guided Photothermal Cancer Therapy. *Int. J. Nanomedicine* **2018**, *13*, 7123-7134.

<sup>2</sup> Akakuru, O. U.; Iqbal, M. Z.; Saeed, M.; Liu, C.; Paunesku, T.; Woloschak, G.; Hosmane, N. S.; Wu, A. The Transition from Metal-Based to Metal-Free Contrast Agents for T1 Magnetic Resonance Imaging Enhancement. *Bioconjugate Chem.* **2019**, *30*, 2264-2286.

<sup>3</sup> Casano, G.; Karoui, H.; Ouari, O. Polarizing Agents: Evolution and Outlook in Free Radical Development for DNP. *eMagRes* **2018**, *7*, 195-208.

<sup>4</sup> He, S.-M.; Lei, Y.-H.; Wang, J.-M.; Geng, L.-N.; Wang, S.-P.; Zhao, J.; Hou, Y.-F. The Protective Effect of Nitronyl Nitroxide Radical on Peroxidation of A549 Cell Damaged by Iron Overload. *Mat. Sci. Eng. C* **2020**, *108*, 110189.

<sup>5</sup> (a) Xie, Y.; Zhang, K.; Monteiro, M. J.; Jia, Z. Conjugated Nitroxide Radical Polymers: Synthesis and Application in Flexible Energy Storage Devices. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 7096-7103. (b) Wang, S.; Easley, A. D.; Lutkenhaus, J. L. 100th Anniversary of Macromolecular Science Viewpoint: Fundamentals for the Future of Macromolecular Nitroxide Radicals. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 358-370.

<sup>6</sup> Zaytseva, E.; Shiomi, D.; Ten, Y.; Gatilov, Y. V.; Lomanovich, A.; Stass, D.; Bogomyakov, A.; Yu, A.; Sugisaki, K.; Sato, K.; Takui, T.; Bagryanskaya, E.; Mazhukin,

inorgánica a través de la estrategia de unión metal-radical.<sup>7</sup> En este campo, los radicales de la familia TEMPO juegan un papel importante. La fácil funcionalización de la posición 4 del anillo de piperidina de TEMPO, ha hecho que se hayan descrito numerosos derivados que incluyen diversos grupos funcionales como alcoholes, aminas, éteres, aldehídos, ésteres o carboxamidas, entre otros.<sup>8</sup> Esta versatilidad sintética resulta fundamental para la introducción de diferentes centros de coordinación en la molécula y la construcción de derivados más complejos para el desarrollo de materiales avanzados. De entre ellos, el ligando comercial 4-amino-TEMPO (ATEMPO) es especialmente atractivo por la facilidad del grupo funcional amino para formar nuevos enlaces N-C, N- $\ddot{C}$ , N=C, N-S y N-P,<sup>9</sup> que permiten introducir el fragmento portador de espín en otro tipo de sistemas de manera sencilla para expandir su rango de

---

D. Magnetic Properties of  $\pi$ -Conjugated Hybrid Phenoxy-Nitroxide Radicals with Extended  $\pi$ -Spin Delocalization. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 2416-2426.

<sup>7</sup> (a) Shi, J. Y.; Wu, M. Z.; Chen, P. Y.; Li, T.; Tian, L.; Zhang, Y. Q. Terbium Triangle Bridged by a Triazole Nitronyl Nitroxide Radical with Single-Molecule-Magnet Behavior. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 14285-14288. (b) Xi, L.; Li, H.; Sun, J.; Ma, Y.; Tang, J.; Li, L. Designing Multicoordinating Nitronyl Nitroxide Radical Toward Multinuclear Lanthanide Aggregates. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 443-451.

<sup>8</sup> Karoui, H.; Le Moigne, F.; Ouari, O.; Tordo, P. Nitroxide Radicals: Properties, Synthesis and Applications. In *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; Hicks, R. G. Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2010; pp. 173-229.

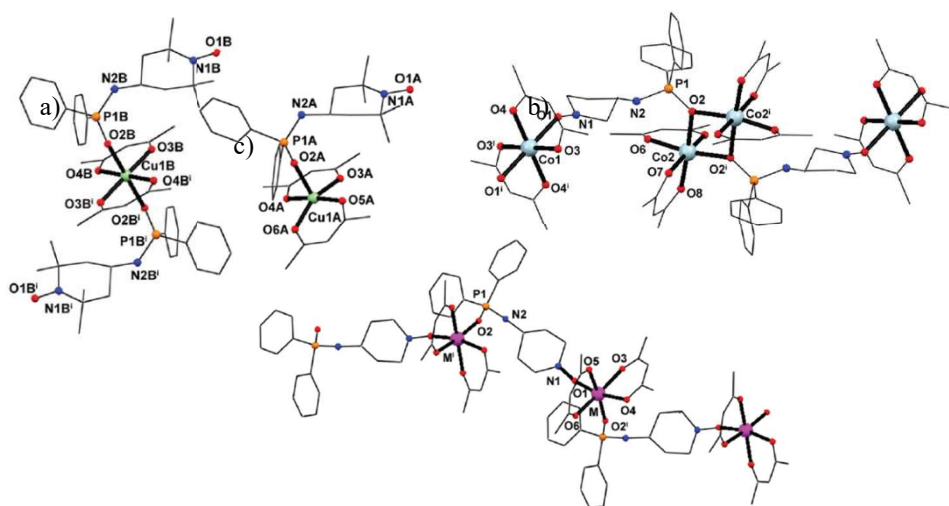
<sup>9</sup> (a) Merbouh, N.; Bobbitt, J. M.; Brueckner, C. Preparation of Tetramethylpiperidine-1-oxoammonium Salts and their Use as Oxidants in Organic Chemistry. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 3-31. (b) Le Poul, P.; Caro, B.; Cabon, N.; Robin-Le Guen, F.; Golhen, S. Synthesis and Characterization of Novel Nitroxide Organometallic Fischer-Type Carbene Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745-746*, 57-63. (c) Kavala, M.; Boča, R.; Dlháň, L.; Brezová, V.; Breza, M.; Kožíšek, J.; Fronc, M.; Herich, P.; Švorc, L.; Szolcsányi, P. Preparation and Spectroscopic, Magnetic, and Electrochemical Studies of Mono-/Biradical TEMPO Derivatives. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6558-6569. (d) Yang, J.; Cao, Q.; Hu, W.-L.; Ye, R.-R.; He, L.; Ji, L.-N.; Qin, P. Z.; Mao, Z.-W. Theranostic TEMPO-Functionalized Ru(II) Complexes as Photosensitizers and Oxidative Stress Indicators. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 445-454. (e) Zolotukhin, A. A.; Bubnov, M. P.; Bogomyakov, A. S.; Baranov, E. V.; Cherkasov, V. K. Heterospin Bis(dioxolene)manganese Complexes with Iminopyridine Ligands. The Effect of Ancillary Ligand on the Charge Distribution in the Complex. *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *488*, 278-284.

aplicaciones. En este contexto, los radicales derivados de TEMPO que contienen un átomo de fósforo en la molécula han mostrado ser particularmente interesantes. Hasta la fecha se han descrito numerosos sistemas fosforados portadores de TEMPO, entre los que se incluyen fosfatos, fosforamiditos, fosfacenos o fosfonatos, entre otros (Figura 1.8).<sup>10</sup> Sin embargo, su uso en magnetismo molecular apenas ha recibido atención. En este campo destaca el radical difenilfosfinamida-TEMPO, sintetizado recientemente por nuestro grupo de investigación, y que se ha empleado como bloque molecular para la construcción de 4 nuevos complejos basados en la coordinación a los metales de transición Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> y Mn<sup>II</sup>.<sup>11</sup> En todos ellos, se ha probado la capacidad del radical para actuar como ligando mono y bidentado a través de sus centros donadores P=O y N-O·. Así, se han caracterizado los sistemas monoméricos [M(hfac)<sub>2</sub>(dppnTEMPO)] y [M(hfac)<sub>2</sub>(dppnTEMPO)<sub>2</sub>], M = Cu<sup>II</sup> que cocrystalizan dando lugar a una única estructura **48**, y en los que la coordinación se produce únicamente a través del oxígeno unido a fósforo. Se han obtenido también sistemas poliméricos del tipo [(M(hfac)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(dppnTEMPO)]<sub>n</sub>, M = Co<sup>II</sup> **49**,

<sup>10</sup> Fosfatos: (a) Iwamoto, S.; Kai, W.; Isogai, T.; Saito, T.; Isogai, A.; Iwata, T. Comparison Study of TEMPO-analogous Compounds on Oxidation Efficiency of Wood Cellulose for Preparation of Cellulose Nanofibrils. *Polym. Degrad. Stab.* **2010**, *95*, 1394-1398. (b) Sadowska-Bartosz, I.; Stefaniuk I.; Cieniek B.; Bartosz, G. Tempo-Phosphate as an ESR Tool to Study Phosphate Transport. *Free Radical Res.* **2017**, *52*, 335-338. Fosfazenes: Badetti, E.; Lloveras, V.; Muñoz-Gómez, J. L.; Sebastián, R. M.; Caminade, A. M.; Majoral, J. P.; Veciana, J.; Vidal-Gancedo, J. Radical Dendrimers: A Family of Five Generations of Phosphorus Dendrimers Functionalized with TEMPO Radicals. *Macromolecules* **2014**, *47*, 7717-7724. Fosfonatos: Moons, H.; Goovaerts, E.; Gubskaya, V. P.; Nuretdinov, I. A.; Corvaja, C.; Franco, L. W-band Transient EPR and Photoinduced Absorption on Spin-Labeled Fullerene Derivatives. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 3942-3951. Fosforamiditos: Wunderlich, C. H.; Huber, R. G.; Spitzer, R.; Liedl, K. R.; Kloiber, K.; Kreutz, C. A Novel Paramagnetic Relaxation Enhancement Tag for Nucleic Acids: A Tool to Study Structure and Dynamics of RNA. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2697-2706.

<sup>11</sup> Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Novak, M. A.; Speziali, N. L.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Behaviour of Four Coordination Compounds Constructed with a Phosphinic Amide-TEMPO Radical and [M(hfac)<sub>2</sub>] (M = Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> and Mn<sup>II</sup>). *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14889-14901.

y  $[M(\text{hfac})_2(\text{dppnTEMPO})]_n$ ,  $M = \text{Co}^{\text{II}}$  **50** y  $\text{Mn}^{\text{II}}$  **51** en los que el radical actúa como puente entre los centros metálicos generando cadenas monodimensionales (Figura 2.1). El estudio del magnetismo de estos complejos, ha evidenciado la presencia de interacciones puramente antiferromagnéticas en todos los casos.



**Figura 2.1.** Estructura molecular de los complejos **48** (a), **49** (b), **50** y **51** (c). Los átomos de hidrógeno y algunos grupos metilo y  $\text{CF}_3$  se han omitido por claridad.

Las aplicaciones y la diversidad estructural de estos sistemas se pueden potenciar mediante la introducción de una nueva propiedad en el ligando: la quiralidad. La incorporación de dicha propiedad en radicales orgánicos ha resultado fundamental en aplicaciones como la catálisis enantioselectiva,<sup>12</sup> el

<sup>12</sup> (a) Capraro, M. G.; Franchi, P.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Lucarini, M. Chiral N-Hydroxybenzamides as Potential Catalysts for Aerobic Asymmetric Oxidations. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6435-6443. (b) Hamada, S.; Wada, Y.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Furura, T.; Kawabata, T. Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Alkyl Aryl Carbinols by an Electronically Tuned Chiral Nitroxyl Radical. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1943-1945. (c) Carbó-López, M.; Chavant, P. Y.; Molton, F.; Royal, G.; Blandin, V. Chiral Nitroxide/Copper-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols: Atroposelective Oxidative Desymmetrization. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 443-450.

magnetismo molecular,<sup>13</sup> y en el desarrollo de líquidos cristalinos<sup>14</sup> y agentes protectores del estrés oxidativo celular.<sup>15</sup> La manera más sencilla de introducir quiralidad en compuestos magnéticos consiste en el uso de ligandos enantiopuros, principalmente de tipo nitróxido o nitronil-nitróxido que contengan un átomo de carbono estereogénico, combinados con iones paramagnéticos.<sup>16</sup> Hasta la fecha, se ha descrito una gran variedad de radicales basados en nitróxidos y nitronil-

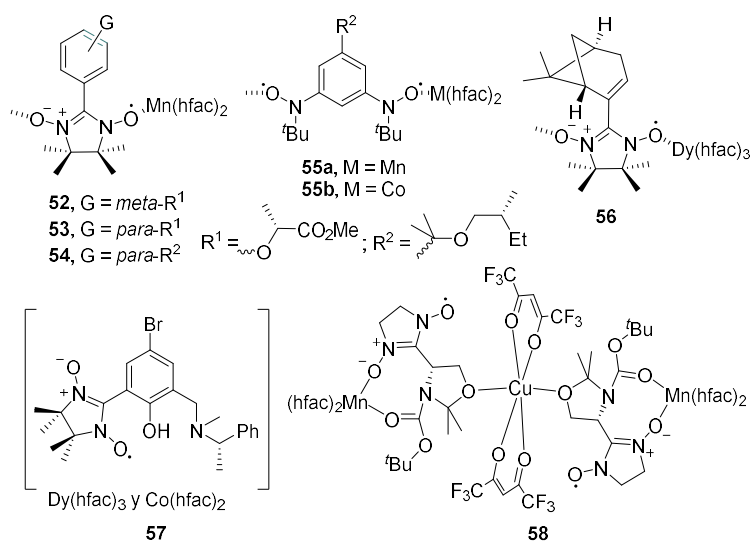
<sup>13</sup> (a) Amabilino, D. B. in *Chirality in Supramolecular Assemblies: Causes and Consequences*; Keene, F. R., Ed. John Wiley & Sons: New York, 2017, Chap 6, pp 159-189. (b) Zhai, W.; Feng, Y.; Liu, H.; Rockenbauer, A.; Mance, D.; Li, S.; Song, Y.; Baldus, M.; Liu, Y. Diastereoisomers of L-proline-linked Trityl-nitroxide Biradicals: Synthesis and Effect of Chiral Configurations on Exchange Interactions. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4381-4391.

<sup>14</sup> (a) Suzuki, K.; Takemoto, Y.; Takaoka, S.; Taguchi, K.; Uchida, Y.; Mazhukin, D. G.; Grigor'ev, I. A.; Tamura, R. Chiral All-organic Nitroxide Biradical Liquid Crystals Showing Remarkably Large Positive Magneto-LC Effects. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3935-3938. (b) Takemoto, Y.; Uchida, Y.; Shimono, S.; Yamauchi, J.; Tamura, R. Preparation and Magnetic Properties of Nitroxide Radical Liquid Crystalline Physical Gels. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2017**, *647*, 279-289. (c) Nakagami, S.; Akita, T.; Kiyohara, D.; Uchida, Y.; Tamura, R.; Nishiyama, N. Molecular Mobility Effect on Magnetic Interactions in All-Organic Paramagnetic Liquid Crystal with Nitroxide Radical as a Hydrogen-Bonding Acceptor. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 7409-7415.

<sup>15</sup> (a) Qin, X.-Y.; Ding, G.-R.; Wang, X.-W.; Tan, J.; Guo, G.-Z.; Sun, X.-L. Synthesis, Characterization, Cytotoxicity and Radioprotective Effect of Novel Chiral Nitronyl Nitroxyl Radicals. *J. Chem. Res.* **2009**, 511-514. (b) Shi, T.-Y.; Zhao, D.-Q.; Wang, H.-B.; Feng, S.; Liu, S.-B.; Xing, J.-H.; Qu, Y.; Gao, P.; Sun, X.-L.; Zhao, M.-G. A New Chiral Pyrrolyl  $\alpha$ -Nitronyl Nitroxide Radical Attenuates  $\beta$ -Amyloid Deposition and Rescues Memory Deficits in a Mouse Model of Alzheimer Disease. *Neurotherapeutics* **2013**, *10*, 340-353. (c) Tian, M.; Lan, T.; Gao, M.; Li, B.; Zhang, G.; Wang, H.-B. Synthesis and Characterization of Two Chiral Pyrrolyl  $\alpha$ -Nitronyl Nitroxide Radicals and Determination of their Cytotoxicity and Radioprotective Properties in C6 Cells and Mice under Ionizing Radiation. *Aust. J. Chem.* **2019**, *72*, 492-500.

<sup>16</sup> (a) Likhtenshtein, G. I.; Yamauchi, J.; Nakatsuji, S.; Smirnov, A. I.; Tamura, R. *Nitroxides: Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008, Chap 9, pp 303-329. (b) Wang, H.; Gao, P.; Jing, L.; Sun, X.; Jiang, R. Synthesis and Characterization of BINOL Based Axially Chiral Nitronyl Nitroxide Radicals. *Acta Chim. Slov.* **2012**, *59*, 413-417. (c) De Zotti, M.; Wright, K.; d'Aboville, E.; Toffoletti, A.; Toniolo, C.; Longhi, G.; Mazzeo, G.; Abbate, S.; Formaggio, F. Synthesis of Intrinsically Blue-colored Bis-nitronyl Nitroxide Peptidomimetic Templates and their Conformational Preferences as Revealed by a Combined Spectroscopic Analysis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10033-10042.

nitróxidos quirales, a partir de los cuales se han sintetizado algunos compuestos de coordinación de elevado interés (Figura 2.2).



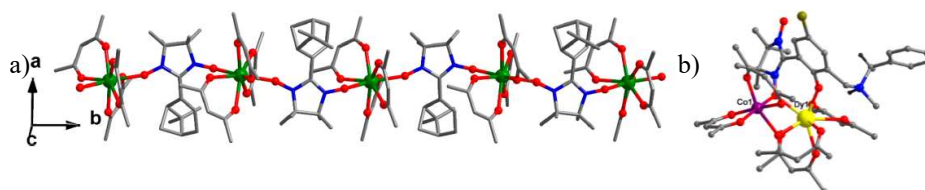
**Figura 2.2.** Ejemplos representativos de complejos quirales basados en la estrategia de síntesis metal-radical.

Los complejos **52** y **53** se han formado a partir de dos isómeros de un radical nitronil-nitróxido quiral. El primero de ellos da lugar a un complejo de cadena polimérico que presenta ferrimagnetismo,<sup>17</sup> mientras que el compuesto **53** muestra una estructura de cadena helicoidal con una ratio muy baja entre los parámetros de intercambio intracadena e intercadena ( $J'/J = 1.5 \times 10^{-5}$ ).<sup>18</sup> El complejo análogo de manganeso **54** tiene un comportamiento ferrimagnético por

<sup>17</sup> (a) Minguet, M.; Luneau, D.; Paulsen, C.; Lhotel, E.; Gorski, A.; Waluk, J.; Amabilino, D. B.; Veciana, J. From Purely Organic to Metallo-organic Chiral Magnetic Materials. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2349-2354. (b) Hirel, C.; Pécaut, J.; Choua, S.; Turek, P.; Amabilino, D. B.; Veciana, J.; Rey, P. Enantiopure and Racemic Chiral Nitronyl Nitroxide Free Radicals: Synthesis and Characterization. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 348-359.

<sup>18</sup> Akita-Tanaka, M.; Kumagai, H.; Markosyan, A.; Inoue, K. Synthesis and Characterization of a Novel Chiral Molecular-Based Ferrimagnet Prepared from a Chiral Nitronyl Nitroxide Radical and Manganese(II) Ion. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 204-207.

debajo de una temperatura de 5 K, mientras que el compuesto **55a**, obtenido a partir de un ligando quiral *tert*-butilnitróxido, se comporta de manera metamagnética por debajo de 5.4 K.<sup>19</sup> El mismo ligando quiral se ha usado para la síntesis del complejo de cobalto **55b**, que adopta una estructura de cadena helicoidal monodimensional con interacciones antiferromagnéticas entre los centros paramagnéticos.<sup>20</sup> El compuesto **56**, fue el primer ejemplo de un complejo quiral radical-lantánido que combina quiralidad óptica y anisotropía magnética y que, además, tiene la capacidad de actuar como SCM (Figura 2.3a).<sup>21</sup>



**Figura 2.3.** (a) Empaquetamiento cristalino en forma de cadena del complejo **56**. (b) Estructura molecular del complejo **57**.

Se han descrito también algunos complejos heterometálicos quirales, entre los que destaca el complejo **57**, que combina centros magnéticos de naturaleza 2p-3d-4f y que muestra un comportamiento de SMM debido a la presencia de interacciones Co<sup>II</sup>-radical, y también propiedades de SIM (del inglés, Single Ion Magnets) mejoradas en los iones Co<sup>II</sup> y Dy<sup>III</sup> (Figura 2.3b).<sup>22</sup>

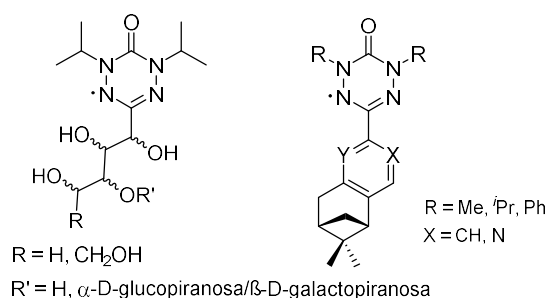
<sup>19</sup> (a) Kumagai, H.; Inoue, K. A Chiral Molecular Based Metamagnet Prepared from Manganese Ions and a Chiral Triplet Organic Radical as a Bridging Ligand. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1601-1603. (b) Inoue, K.; Kumagai, H.; Markosyan, A. S. Synthesis of Asymmetric One-Dimensional Molecular-Based Magnets. *Synth. Met.* **2001**, *121*, 1772-1773.

<sup>20</sup> Numata, Y.; Inoue, K.; Baranov, N.; Kurmoo, M.; Kikuchi, K. Field-Induced Ferrimagnetic State in a Molecule-Based Magnet Consisting of a Co<sup>II</sup> Ion and a Chiral Triplet Bis(nitroxide) Radical. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9902-9909.

<sup>21</sup> Liu, X.; Zhang, Y.; Shi, W.; Cheng, P. Rational Design and Synthesis of a Chiral Lanthanide-Radical Single-Chain Magnet. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 13409-13414.

<sup>22</sup> Patrascu, A. A.; Briganti, M.; Soriano, S.; Calancea, S.; Allão-Cassaró, R. A.; Totti, F.; Vaz, M. G. F.; Andruh, M. SMM Behavior Tuned by an Exchange Coupling LEGO Approach for Chimeric Compounds: First 2p-3d-4f Heterotriscipin Complexes with

En el complejo Mn-Cu-Rad **58**, se han descrito fuertes interacciones antiferromagnéticas entre los centros metálicos.<sup>23</sup> Junto con los compuestos radicalarios estereogénicos que incluyen el fragmento N-O· como portador de espín, se conocen también algunos ejemplos de radicales verdacilo quirales (Figura 2.4).<sup>24</sup> Sin embargo, no existen hasta la fecha ejemplos del uso de radicales P-estereogénicos en el campo del magnetismo molecular.



**Figura 2.4.** Ejemplos representativos de radicales verdacilo quirales.

Una buena estrategia para la síntesis de radicales P-estereogénicos consiste en la unión de bloques moleculares independientes que contengan sendas propiedades: quiralidad y magnetismo. Para ello, se ha propuesto la integración del fragmento 4-amino-TEMPO (portador de paramagnetismo) en las fosfinamidas P-estereogénicas **15** (portadoras de quiralidad), aprovechando los grupos funcionales en la posición orto.

Different Metal Ions Bridged by One Aminoxyl Group. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 13090-13101.

<sup>23</sup> Tanimoto, R.; Suzuki, S.; Kozaki, M.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Okada, K. Synthesis and Magnetic Properties of Nitronyl Nitroxides with an Adjacent Chiral Group. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 314-322.

<sup>24</sup> (a) Le, T.-N.; Grewal, H.; Changoco, V.; Truong, V.; Brook, D. J. R. Water Soluble, Chiral, Verdazyl Radicals Derived from Aldoses. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6368–6374. (b) Solea, A. B.; Wohlhauser, T.; Abbasi, P.; Mongbanziama, Y.; Crochet, A.; Fromm, K. M.; Novitchi, G.; Train, C.; Pilkington, M.; Mamula, O. Versatile Synthesis of Chiral 6-Oxoverdazyl Radical Ligands – New Building Blocks for Multifunctional Molecule-Based Magnets. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 4785-4789.



Las estrategias disponibles para introducir de manera directa el fragmento 4-amino-TEMPO en anillos aromáticos, incluyen reacciones de aminación reductora entre anilinas y 4-oxo-TEMPO<sup>25</sup> y reacciones de sustitución nucleofílica aromática empleando ATEMPO como nucleófilo.<sup>26</sup> Las primeras proporcionan el producto con bajos rendimientos, donde la etapa de reducción de la imina puede producir una reducción parcial del radical, mientras que las segundas requieren la presencia de grupos fuertemente atractores de electrones tales como nitro o imida. En este capítulo, se propone la incorporación del fragmento radicalario mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre el aminoradical y una *orto*-halofosfinamida, para generar así un ligando integrado por tres subestructuras: el fósforo estereogénico de una fosfinamida, el radical nitroxilo presente el fragmento 4-amino-TEMPO y un anillo aromático que actúa como conector entre ambos. Dicho ligando posee además tres puntos diferentes de coordinación: el P=O de fosfinamida, el NH en posición *orto*, que aporta además la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno, y el N-O $\cdot$  de TEMPO, lo cual lo convierte en un excelente precursor de múltiples complejos mono y polimetálicos.

En los últimos años, se han desarrollado numerosas metodologías de acoplamiento cruzado que están asociadas en su mayoría a métodos catalíticos de paladio.<sup>27</sup> Sin embargo, la química de estos tipos de acoplamiento en sus inicios

---

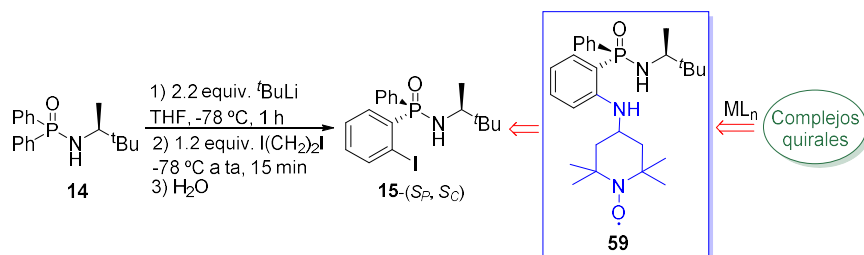
<sup>25</sup> Matsuoka, Y.; Yamato, M.; Yamasaki, T.; Mito, F.; Yamada, K.-I. Rapid and Convenient Detection of Ascorbic Acid Using a Fluorescent Nitroxide Switch. *Free Radical Biol. Med.* **2012**, *53*, 2112-2118.

<sup>26</sup> (a) Kollar, J.; Hrdlovic, P.; Chmela, S. Synthesis and Spectral Characteristics of Substituted 1,8-naphthalimides: Intramolecular Quenching by Mono-nitroxides. *J. Photochem. Photobiol., A* **2009**, *204*, 191-199. (b) Yang, T.; Zheng, B.; Liang, H.; Wan, Y.; Du, J.; Xiao, D. A Sensitive and Selective Chemosensor for Ascorbic Acid Based on a Fluorescent Nitroxide Switch. *Talanta* **2015**, *132*, 191-196.

<sup>27</sup> (a) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. Development and Applications of Highly Selective Palladium-Catalyzed Monocoupling Reactions of (Cyclo)alkenes and 1,3-Alkadienes Bearing Two or Three Electrophilic Sites and Bis(enol Triflates) with Terminal Alkynes. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7869-7909. (b) Roy, D.; Uozumi, Y. Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at ppm to ppb Molar Catalyst Loadings. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 602. (c) Yun, Y.-L.; Yang, J.; Miao, Y.-

estaba dominada por metodologías que empleaban cobre como catalizador. En este campo destacan los acoplamientos de Ullmann<sup>28</sup> que, aunque en principio eran problemáticos por requerir condiciones fuertes de reacción como altas temperaturas y grandes cantidades de catalizador, en los últimos años han resurgido, desarrollándose numerosos procesos de acoplamiento C-N, C-S, C-O y C-C muy efectivos.<sup>29</sup>

En este capítulo, se describe la síntesis de un nuevo radical P-estereogénico **59** y su aplicación en la preparación de materiales magnéticos quirales por coordinación con Cu(hfac)<sub>2</sub>. Para la síntesis del radical, se ha propuesto una estrategia que consiste en la introducción del fragmento portador de espín a una fosfinamida P-estereogénica *orto*-yodada a través de una reacción de acoplamiento cruzado C-N entre **15** y 4-amino-TEMPO (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1.** Estrategia propuesta para la síntesis del radical P-estereogénico **59** y complejos derivados.

H.; Sun, J.; Wang, X.-W. Recent Advances in Palladium(II)-Catalyzed Activation of Aromatic Ring C-H Bonds. *J. Saudi Chem. Soc.* **2020**, *24*, 151-185.

<sup>28</sup> (a) Ullmann, F. Über eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382-2384. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Copper in Cross-Coupling Reactions: The post-Ullmann Chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364.

<sup>29</sup> Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions - Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling. *Synlett* **2003**, 2428-2439.

## 2.2 Búsqueda de una metodología para la síntesis del ligando quiral **59**

Ante la ausencia de procedimientos de acoplamiento C-N descritos en bibliografía para *orto*-halofosfinamidas, la búsqueda estuvo centrada en métodos en los que los sustratos contuvieran en posición *orto* fragmentos químicamente similares al grupo P=O de las fosfinamidas, como los grupos carbonilo. Se seleccionaron tres procedimientos por su sencillez: catálisis con sales de Ni<sup>II</sup> (de aquí en adelante nombrado Método A),<sup>30</sup> reacciones de acoplamiento catalizadas por sales de Cu<sup>I</sup> (Método B),<sup>31</sup> y catálisis con Pd<sup>II</sup> (Método C).<sup>32</sup>

En primer lugar, para evaluar la viabilidad de los procedimientos propuestos para la síntesis de **59**, se estudiará el acoplamiento de 4-amino-TEMPO a una *orto*-yodofosfinamida racémica, cuyo coste preparativo es notablemente menor. Una vez optimizado el proceso, las condiciones de reacción se trasladarán a la síntesis de su análogo quiral **59**.

### 2.2.1 Síntesis de las fosfinamidas de partida mediante reacciones de *orto*-litiación (DoLi)

Para la síntesis de las fosfinamidas de partida se ha empleado una metodología puesta a punto por el grupo.<sup>33</sup> La primera parte consiste en la reacción de clorodifenilfosfina con la correspondiente amina (isopropilamina

---

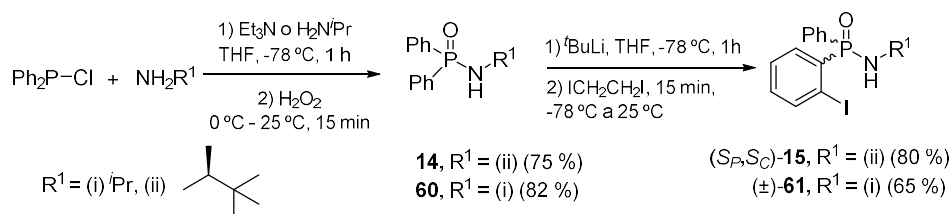
<sup>30</sup> Baxter, A. J. G.; Teague, S. J. A New Synthesis of FPL 64176 and Analogues: The Discovery of Benzoylpyrrole Calcium Channel Activators with Low Nanomolar Potency. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9089-9094.

<sup>31</sup> Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: an Efficient System Even in an Air Atmosphere. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.

<sup>32</sup> Driver, M. S.; Hartwig, J. F. A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary From Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.

<sup>33</sup> Del Águila-Sánchez, M. A.; Navarro, Y.; García-López, J.; Guedes, G. P.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Diarylphosphinic Amides by Directed Lithiation: Transformation into Tertiary Phosphine Oxides via Methanolysis, Aryne Chemistry and Complexation Behaviour toward Zinc(II). *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2008-2022.

para **60** y (*S*)-(-)-3,3-dimetil-2-butilamina para **14**), en presencia de la base auxiliar Et<sub>3</sub>N y usando como disolvente THF, durante una hora a -78 °C. La aminofosfina resultante se oxida con peróxido de hidrógeno y tras el procesado acuoso de la reacción y una etapa de purificación mediante cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano 1:1), se aíslan las fosfinamidas **14** y **60** con rendimientos del 75 % y 82 %, respectivamente (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2.** Síntesis de las fosfinamidas *orto*-yodadas **15** y **61**.

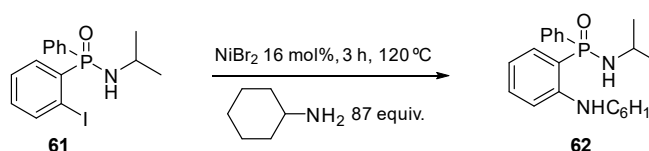
La segunda parte consiste en el tratamiento de las fosfinamidas **14** y **60** con 2.2 equivalentes de *tert*-butil litio para formar el dianión N,C<sub>orto</sub> a -78 °C en THF, que posteriormente se hace reaccionar con diyodoetano también a baja temperatura. Finalizada la reacción, se lleva a cabo un procesado acuoso y se purifica el producto deseado mediante cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos (*S<sub>P</sub>,S<sub>P</sub>*)-**15** (80 %, δ<sub>P</sub> = 26.6 ppm) y (±)-**61** (65 %, δ<sub>P</sub> = 25.9 ppm) y con buenos rendimientos.

### 2.2.2 Reacciones de aminación de la *orto*-yodofosfinamida **61**

#### *Método A: catálisis con sales de Ni<sup>II</sup>*

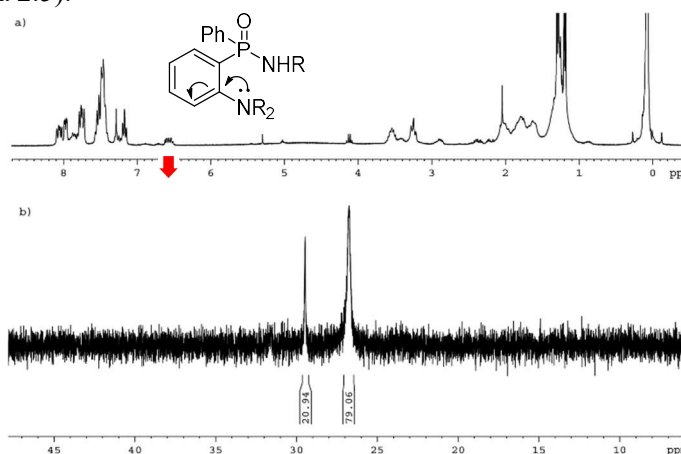
En primer lugar, se decidió probar la metodología de catálisis con NiBr<sub>2</sub> por la similitud de los sustratos que emplean con la síntesis que queremos llevar a cabo. En el procedimiento bibliográfico se describe el acoplamiento entre una *orto*-yodofenil cetona y ciclohexilamina.<sup>30</sup> Debido a la similitud de la ciclohexilamina con el fragmento 4-amino-TEMPO como reactivo nucleofílico, su menor coste y la posibilidad de obtener espectros de buena calidad sin necesidad de

emplear agentes externos, se decidió utilizar como reacción modelo el acoplamiento entre la *orto*-yodofosfinamida **61** y la ciclohexilamina (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3.** Síntesis de **62** catalizada por NiBr<sub>2</sub>.

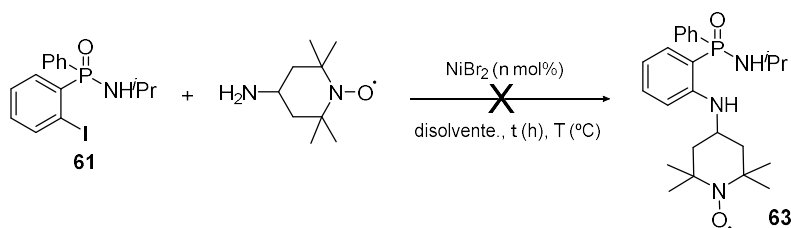
Se emplearon unas condiciones de reacción similares a las descritas en la bibliografía: reacción del compuesto yodado con un exceso de amina empleando 16 mol% de NiBr<sub>2</sub> como catalizador, a 110 °C y durante 3 horas de reacción. En nuestro caso, se introdujo una modificación que consistió en el aumento de la cantidad de amina (x10), que en esta reacción actúa como reactivo y disolvente, para tratar de mejorar la homogeneidad del medio y favorecer por tanto el proceso. El análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>31</sup>P del crudo de reacción, mostró la presencia de dos compuestos fosforados: uno a  $\delta_P = 26.4$  ppm, que pertenece de la fosfinamida de partida, y otro a  $\delta_P = 29.4$  ppm, en una relación 79:21 (Figura 2.5).



**Figura 2.5.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) (a) y RMN <sup>31</sup>P (121.50 MHz) (b) del crudo de reacción correspondiente a la síntesis de **62**.

Esta segunda señal se asigna al producto esperado **62** por la presencia en el espectro de protón de un multiplete a  $\delta_H = 6.60$  ppm que se asigna por su apantallamiento y multiplicidad (dd, que se transforma en d en el espectro medido con desacoplamiento de  $^{31}\text{P}$ ) a un protón orto respecto a un grupo amino. A la vista de este resultado, que muestra la viabilidad del procedimiento, y asumiendo que el reactivo paramagnético puede influir significativamente en el transcurso de la reacción, por ejemplo, interaccionando con el metal, se decidió realizar la optimización del proceso utilizando ATEMPO como componente amino en el acoplamiento. Las condiciones empleadas se resumen en la Tabla 1. En todos los casos, debido a la rápida relajación que provoca el electrón desapareado que presenta el fragmento radicalario en la muestra, se obtuvieron espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , y  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  de los crudos con señales anchas y poco definidas. En el caso de los espectros de  $^{31}\text{P}$ , el efecto del radical en las señales es significativamente menor por su lejanía a los átomos de fósforo y la limitada interacción intermolecular que se produce entre ambos debida a la función de protección que ejercen los sustituyentes unidos al fósforo. Aun así, la presencia del radical influye en la anchura de las señales y por tanto en el valor de la integral. La obtención de espectros con la resolución adecuada se consiguió por adición de fenilhidracina a la muestra de RMN. Este compuesto se encarga de reducir el radical N-O $\cdot$  a la correspondiente hidroxilamina (N-OH).

**Tabla 2.1.** Síntesis de **63** catalizada por  $\text{NiBr}_2$ .

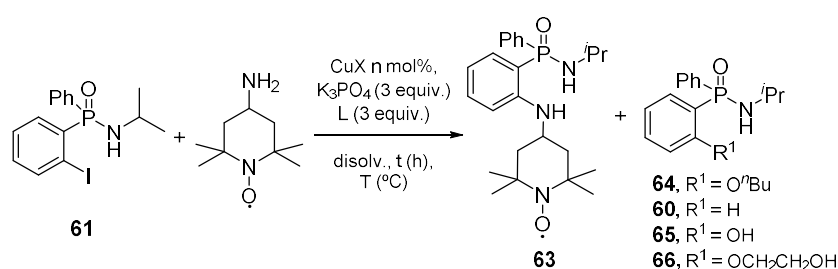


Entrada	$\text{NiBr}_2$ (mol%)	Disolvente	t (h)	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )
1	100	Tolueno	25	115
2	25	1,4-dioxano	25	100
3	25	-	69	100

La reacción de **61** y ATEMPO en tolueno a reflujo durante 25 horas y aumentando la cantidad de catalizador a un equivalente para tratar de mejorar el bajo rendimiento obtenido con la ciclohexilamina (entrada 1), no arrojó los resultados esperados, recuperándose el compuesto de partida intacto. Aprovechando que el punto de fusión del 4-amino-TEMPO es de 39 °C, se decidió aplicar dos estrategias diferentes para tratar de favorecer la reacción: cambiar a un disolvente más polar (entrada 2) y llevar a cabo una reacción sin disolvente (entrada 3), reduciendo en ambos casos la cantidad de catalizador a un 25 mol%. Las dos aproximaciones proporcionaron espectros de RMN <sup>31</sup>P que contenían una única señal a  $\delta_p$  25.9 ppm procedente del sustrato de partida, por lo que se concluyó que la catálisis con Ni<sup>II</sup> no es adecuada para la síntesis del radical **63**.

#### *Método B. Catálisis con sales de Cu<sup>I</sup>*

Debido a los malos resultados obtenidos con la metodología anterior, se decidió abordar la síntesis de **63** empleando catalizadores basados en sales de cobre(I). Se seleccionó un procedimiento bibliográfico similar donde se realiza el acoplamiento entre el ácido *orto*-yodobenzoico y bencilamina catalizado por CuI. En el medio de reacción se incluyen además etilenglicol como ligando, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base e isopropanol como disolvente.<sup>31</sup> El procedimiento de optimización de la metodología para el acoplamiento entre la *orto*-yodofosfinamida **61** y 4-amino-TEMPO se encuentra recogido en la Tabla 2.2.

**Tabla 2.2.** Optimización de la metodología de acoplamiento de **61** y ATEMPO con Cu<sup>I</sup>,


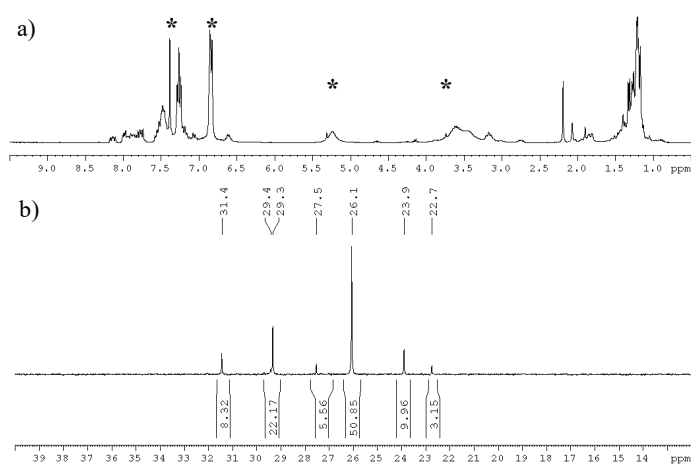
	CuX	Mol%	Ligando (L)	Disolvente	t (h)	T (°C)	Conv. (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	CuI	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> PrOH	19	80	22
<b>2</b>	CuI	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> PrOH	48	80	13
<b>3</b>	CuI	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> BuOH	27	100	10 <sup>b</sup>
<b>4<sup>c</sup></b>	CuI	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-	69	100	55 <sup>d</sup>
<b>5</b>	CuI	50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-	69	100	13
<b>6</b>	CuBr	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-	69	100	41
<b>7</b>	CuCN	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-	69	100	50
<b>8</b>	CuCN	20	<sup>i</sup> PrOH	-	69	100	53
<b>9</b>	CuCN	10	<sup>i</sup> PrOH	-	69	90	63
<b>10</b>	CuCN	5	<sup>i</sup> PrOH	-	69	90	62
<b>11</b>	CuCN	5	-	-	69	90	50
<b>12</b>	CuCN	10	<sup>t</sup> BuOH	-	69	90	40
<b>13</b>	Cu <sub>2</sub> O	10	<sup>i</sup> PrOH	-	69	90	64
<b>14</b>	<b>CuOAc</b>	<b>10</b>	<b><sup>i</sup>PrOH</b>	<b>-</b>	<b>69</b>	<b>90</b>	<b>72</b>

<sup>a</sup> Determinada por RMN <sup>31</sup>P. <sup>b</sup> Se forma un 67% de **64**. <sup>c</sup> Para las entradas 4 a 14 se utilizan 10 equivalentes de ATEMPO. <sup>d</sup> Se forma una pequeña cantidad de **65**.

Basados en los resultados obtenidos en el Método A, donde incluso empleando excesos de catalizador y de ATEMPO se obtuvieron resultados pobres, se decidió, en una primera aproximación y para tratar de favorecer el proceso, aumentar las cantidades de catalizador descritas de 10 a 20 mol% y las de ligando de 1.2 a 3 equivalentes. La reacción de **61** con 1.2 equivalentes de ATEMPO en isopropanol y en presencia de CuI, 3 equivalentes de etilenglicol y



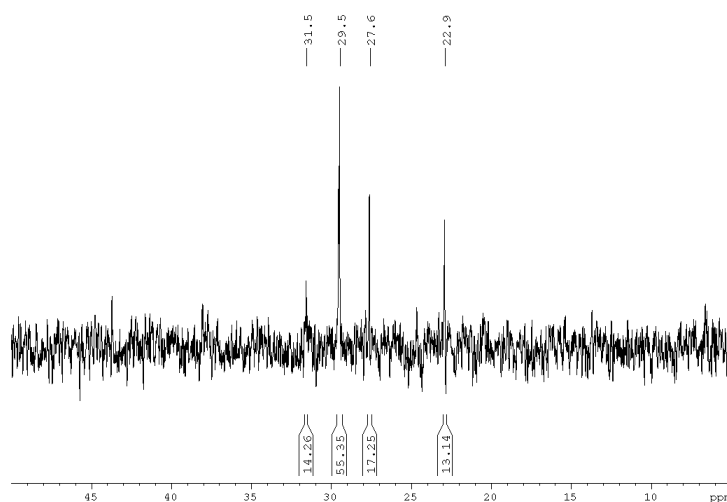
$K_3PO_4$ , a una temperatura de 80 °C durante 19 horas (entrada 1) dio lugar a la transformación de **61** en cinco compuestos fosforados con una conversión del 48 %, según lo observado en el espectro de RMN  $^{31}P$  del crudo de reacción (Figura 2.6b). Entre ellas, aparece una señal a  $\delta_P = 29.4$  ppm (22 %) que se asigna al producto **63** por su similitud en desplazamientos con la síntesis de **62**. Esta asignación se corroboró mediante un experimento 2D  $^1H, ^{31}P$  HMQC en que se observa una correlación de esta señal con el multiplete a  $\delta_H = 6.60$  ppm en el espectro de RMN  $^1H$ , característico del protón orto respecto al nitrógeno de **63** (Figura 2.6a).



**Figura 2.6.** Espectros de RMN  $^1H$  (300.13 MHz) (a) y RMN  $^{31}P$  (121.50 MHz) (b) del crudo de reacción correspondiente a la entrada 1 de la Tabla 3 medidos en presencia de fenilhidracina. (\*) Señales pertenecientes a la fenilhidracina.

El incremento del tiempo de reacción a 48 horas (entrada 2) fue contraproducente y produjo una merma en la conversión hasta el 13 %. El cambio de disolvente a  $n$ BuOH permitió incrementar la temperatura de reacción en 20 °C, Sin embargo, debido al menor impedimento estérico de dicho alcohol, el compuesto mayoritario recuperado en esta reacción (67 %) fue **64** (entrada 3), producto del acoplamiento entre **61** y el disolvente. En el espectro de RMN  $^1H$  se identifica de manera sencilla el fragmento  $OC_4H_9$  por los multipletes a  $\delta_H = 3.96$

y 4.03 ppm, característicos de los protones diastereotópicos del grupo  $-\text{OCH}_2-$ , así como por los multipletes de los demás protones metilénicos a  $\delta_H = 1.69$  y 1.43 ppm y el triplete del grupo metilo a  $\delta_H = 0.96$  ppm. Para solventar el problema de competencia del alcohol con ATEMPO, se decidió prescindir del disolvente de reacción, aprovechando el bajo punto de fusión del radical (39 °C), del que se aumentó la cantidad a 10 equivalentes. Este cambio resultó crucial en la mejora del proceso, obteniéndose una conversión al producto final del 55 % (entrada 4). En esta reacción todo el compuesto inicial se transformó, dando lugar además a otros tres subproductos no deseados (Figura 2.7).



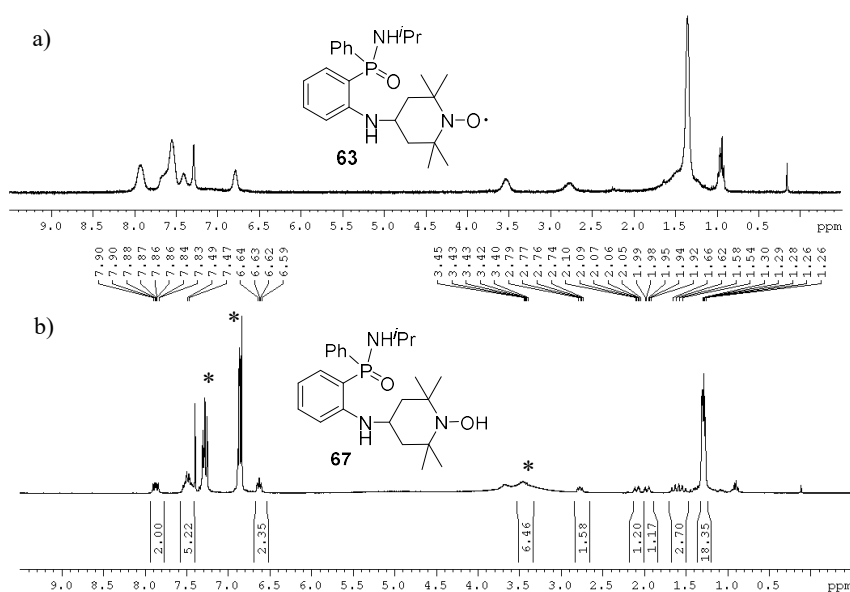
**Figura 2.7.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) del crudo de reacción correspondiente a la entrada 4 de la Tabla 2.2.

El proceso de purificación del crudo mediante cromatografía en columna (eluyente AcOEt:hex 1:1) permitió identificar la señal a  $\delta_P = 31.6$  ppm como el fenol **65**. Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra dos multipletes a  $\delta_H = 6.88$  y 6.93 ppm, correspondientes a los protones aromáticos apantallados característicos de las posiciones orto y para respecto al  $-\text{OH}$ . En el espectro aparece además una señal singlete de OH a  $\delta_H = 11.64$  ppm. La formación de **65** puede explicarse fácilmente por la presencia de una pequeña cantidad de agua en el medio de reacción, que puede provenir de alguno de los reactivos empleados o de la propia difusión en la reacción durante los casi 3 días de calentamiento a 100 °C. En esta reacción se

consiguió también identificar la señal a  $\delta_P = 22.9$  ppm como la fosfinamida **60**, que procede de una reducción de la *orto*-yodofosfinamida **61** en el medio de reacción.

El aumento de la cantidad de catalizador hasta un 50 mol% provocó una disminución en la conversión a **63** hasta el 13 % (entrada 5). Mejores resultados se obtuvieron con el cambio de catalizador a CuBr y CuCN (entradas 6 y 7), al conseguir evitar la formación de **65**, reduciéndose la cantidad de productos formados a 3. El espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  mostró tres señales a  $\delta_P = 29.4$  (**63**), 27.6 y 22.9 (**60**) ppm en una relación 41:38:21 para CuBr y 50:34:11 para CuCN. Estos resultados ponen de manifiesto una mayor efectividad del catalizador CuCN con respecto a CuBr. Aunque en la reacción con CuCN la conversión a **63** obtenida fue sensiblemente menor a la que se producía en presencia de CuI (entrada 4), se decidió seguir trabajando con este catalizador por el menor número de subproductos al que da lugar. La purificación mediante columna cromatográfica (eluyente: AcOEt:hex 1:1) del crudo de reacción correspondiente a la entrada 7 permitió identificar la señal a  $\delta_P = 27.6$  ppm como la molécula **66**, producto del acoplamiento del etilenglicol usado como ligando a la *orto*-yodofosfinamida **61**. La asignación estructural se realizó sobre la base de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el de RMN  $^1\text{H}$  se identifican dos multipletes a  $\delta_H = 4.30$  y 3.89 ppm característicos de los protones diastereotópicos del fragmento  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ . La presencia de un átomo de oxígeno en posición orto respecto al fósforo se corrobora además por el doblete que origina este  $C_{\text{ipso}}$  en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_C = 160.8$  ppm (d,  $^2J_{\text{PC}} = 2.0$  Hz). La obtención de este compuesto se explica de manera análoga a la de **64** e implica que el etilenglicol actúa como nucleófilo compitiendo con el grupo amino presente en el radical. Para evitar la formación de este subproducto, se decidió remplazar el diol primario por un alcohol secundario con un mayor impedimento estérico alrededor del OH, el isopropanol (entrada 8). Esto permitió la transformación de **61** en dos únicos compuestos: **60** y **63**, en una relación 47:53. La disminución de la cantidad de catalizador a un 10% (entrada 9) y un 5 % (entrada 10) arrojó resultados similares, observándose en ambos casos un aumento de la conversión a **63** de un 10 %. La reacción en

ausencia de ligando (entrada 11) o usando el alcohol impedido <sup>t</sup>BuOH (entrada 12) dio lugar a conversiones más bajas. Por último, el empleo de sales oxigenadas de Cu<sup>I</sup> como catalizadores, produjo efectos positivos en el rendimiento de la transformación. El uso de Cu<sub>2</sub>O provocó un incremento de la conversión a **63** de tan solo el 1 % (entrada 13), mientras que con CuOAc se consiguió incrementar hasta un 72 % (entrada 14), lo cual representa una mejora apreciable en la eficacia del proceso. Por tanto, las mejores condiciones encontradas hasta ahora para la síntesis de **63** son las correspondientes a la entrada 14 de la Tabla 2.2: calentamiento a 90 °C de una mezcla de **61** con un exceso de 4-amino-TEMPO (10 equiv.), 10 mol% de CuOAc como catalizador, <sup>t</sup>PrOH (3 equiv.) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 equiv.) durante 69 h. El compuesto final se aisló tras dos purificaciones por cromatografía en columna eluyentes AcOEt:hex 1:1 y DCM:Et<sub>2</sub>O 9:1 con un rendimiento del 30 %. El espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 2.8a) muestra señales anchas, por lo que para su asignación fue necesario transformarlo en **67**.



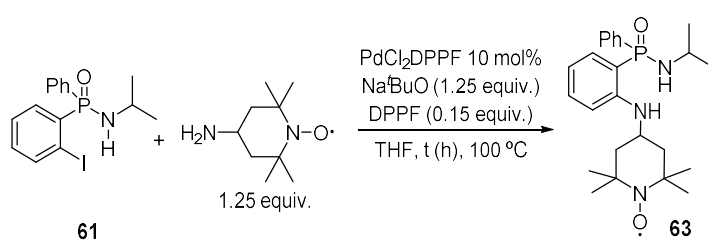
**Figura 2.8.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) de **63** en ausencia (a) y en presencia (b) de fenilhidracina (compuesto **67**). (\*) Señales pertenecientes a la fenilhidracina.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 2.8b) aparece el multiplete a  $\delta_H = 6.62$  ppm característico del protón aromático en posición orto con respecto al grupo amino. La presencia de esta señal, junto a las nuevas señales en la zona alifática indican que el producto obtenido corresponde al de acoplamiento de ATEMPO a **61**. Esta conclusión se comprueba además con la medida de la masa exacta de **63**, para la que se obtiene un valor de 429.2604  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , que concuerda con la calculada para el compuesto **63** protonado ( $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ , 429.2545).

#### *Método C: catálisis con sales de Pd<sup>II</sup>*

Ante la imposibilidad de obtener conversiones a **63** superiores al 72 % con las metodologías anteriores, se ensayó una nueva estrategia: catálisis con sales del Pd(II).<sup>32</sup> El procedimiento bibliográfico describe el acoplamiento de una *para*-halocarboxamida con una amina alquílica primaria catalizado por el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), abreviado como PdCl<sub>2</sub>DPPF. La reacción se lleva a cabo en THF durante 3 horas a 100 °C, y se emplea además un exceso del ligando y una base, el *tert*-butóxido sódico (Na<sup>t</sup>BuO). Para la aplicación de la metodología al acoplamiento cruzado entre **61** y 4-amino-TEMPO, en una primera aproximación, se decidió aumentar el tiempo de reacción de 3 a 5 horas, debido a que en el procedimiento experimental descrito en bibliografía se utiliza un tubo sellado. Así, se hizo reaccionar **61** con 1.25 equivalentes de 4-amino-TEMPO en una mezcla de Na<sup>t</sup>BuO (1.25 equivalentes), DPPF (0.15 equivalentes) y THF, en presencia de PdCl<sub>2</sub>DPPF (10 mol%) a 100 °C durante 5 horas (Tabla 2.3, entrada 1). Tras el procesado de la reacción, el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  del crudo muestra una señal mayoritaria a  $\delta_P = 26.1$  ppm (73 %), característica de **61**, junto con otras 3 a  $\delta_P = 20.8$  (12 %), 29.8 (4 %) y 29.4 (11 %) ppm. Esta última señal se asigna al producto **63** por su desplazamiento químico, junto con la señal a  $\delta_H = 6.60$  ppm en el espectro de protón. Con el objetivo de favorecer la transformación, se incrementó el tiempo de reacción a dos días (entrada 2).

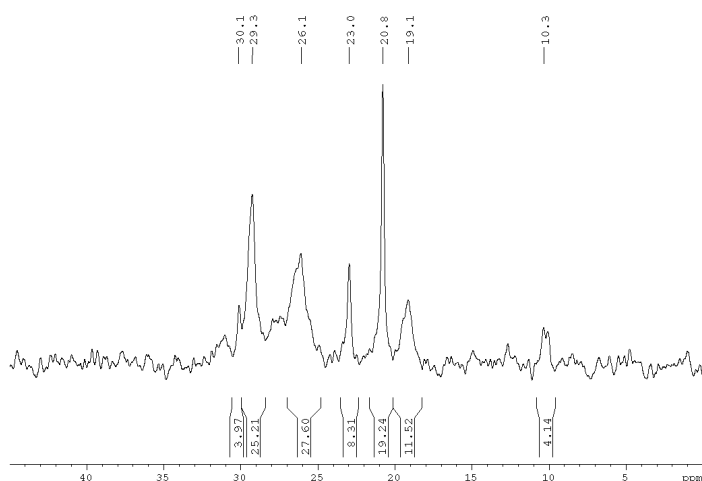
**Tabla 2.3.** Síntesis de **63** catalizada por PdCl<sub>2</sub>DPPF.



Entrada	CuX	Ligando (L)	Tiempo	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	PdCl <sub>2</sub> DPPF	DPPF	5 horas	11
2	PdCl <sub>2</sub> DPPF	DPPF	2 días	25

<sup>a</sup> Estimado por integración del espectro de RMN <sup>31</sup>P del crudo de reacción.

En el espectro de RMN <sup>31</sup>P del crudo en presencia de fenilhidracina (Figura 2.9), se observaron al menos 6 señales diferentes en las que aparece un notable ensanchamiento que hace su integración imprecisa.



**Figura 2.9.** Espectro de RMN <sup>31</sup>P (121.50 MHz) medido en presencia de fenilhidracina del crudo de reacción correspondiente a la entrada 2 de la Tabla 2.3. Procesado con LB = 20 para obtener una relación S/N aceptable.

Una explicación razonable a este hecho sería la existencia de una coordinación parcial del Pd<sup>II</sup> (paramagnético) empleado como catalizador al grupo P=O de los productos que se generan en la reacción, alterando la anchura de las señales. Teniendo en cuenta estos condicionantes, es posible identificar alguna de las señales de los compuestos obtenidos y estimar su proporción. Se observa un aumento en la conversión al producto  $\delta_P = 29.3$  ppm hasta el 25 %, Además, aparecen otras 6 señales a  $\delta_P = 10.3$  (4 %), 19.1 (12 %), 20.7 (21 %), 23.0 (8 %) y 30.1 (4 %) ppm, junto con la fosfinamida de partida **61** ( $\delta_P$  26.1 ppm, 28 %). El bajo rendimiento con el que se obtiene la molécula objetivo, junto con la proliferación de subproductos hacen que se decida descartar esta ruta de síntesis.

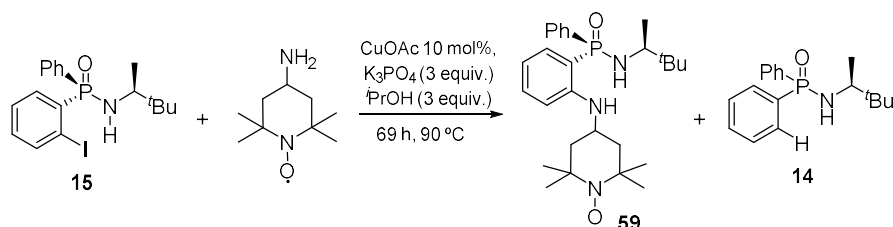
### 2.2.3 Aplicación de la metodología a la síntesis de **59**. Aminación de la *orto*-yodofosfinamida **15**

Una vez establecidas las mejores condiciones para la síntesis de **63**, se procedió a aplicar la metodología a la preparación de su análogo quiral **59**. La aplicación de esas condiciones a la reacción de la *orto*-yodofosfinamida **15** con 10 equivalentes de 4-amino-TEMPO permitió obtener el compuesto **59** con una conversión del 50 % (rendimiento aislado del 20 %, Esquema 2.4).<sup>34</sup> La disminución de este valor con respecto al radical aquiral **63** se puede atribuir a un mayor impedimento estérico del fragmento (*S*)-(-)-3,3-dimetil-2-butilamino, que dificulta el acercamiento del 4-amino-TEMPO a la posición orto de la fosfinamida **15**. Para tratar de mejorar la conversión del proceso, se decidió

---

<sup>34</sup> Esta merma en el rendimiento se asocia a la retención del compuesto en el soporte sólido usado en la purificación. (a) Zhang, H.; Fu, L. Silica-Supported 4-OH-TEMPO/NOx: A Novel and Efficient Catalyst for Aerobic Oxidation of Alcohols. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 610-619. (b) Mogharabi-Manzari, M.; Amini, M.; Abdollahi, M.; Khoobi, M.; Bagherzadeh, G.; Faramarz, M. A. Co-immobilization of Laccase and TEMPO in the Compartments of Mesoporous Silica for a Green and OnePot Cascade Synthesis of Coumarins by Knoevenagel Condensation. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1542-1546.

aumentar el tiempo de reacción a 4 días, obteniéndose un resultado contrario al esperado: aumento de la proporción del producto de reducción **14** con respecto a **59**, del que disminuyó la conversión hasta el 42 %. La aparición además de un nuevo subproducto a  $\delta_P = 32.3$  ppm (7 %), hizo que se descartara esta modificación. El compuesto **59** constituye el primer ejemplo de un radical P-estereogénico derivado de TEMPO. Dicho ligando **59** se caracterizó mediante espectroscopía IR y RMN y espectrometría de masas. Para la obtención de espectros de RMN de alta resolución, el radical se transformó en la correspondiente hidroxilamina (compuesto **68**, véase parte experimental) por adición de una gota de fenilhidracina a la muestra. La estructura de **59** se confirmó mediante difracción de rayos X de los monocristales del compuesto procedentes de la evaporación lenta de una disolución del ligando en  $\text{CHCl}_3$ .

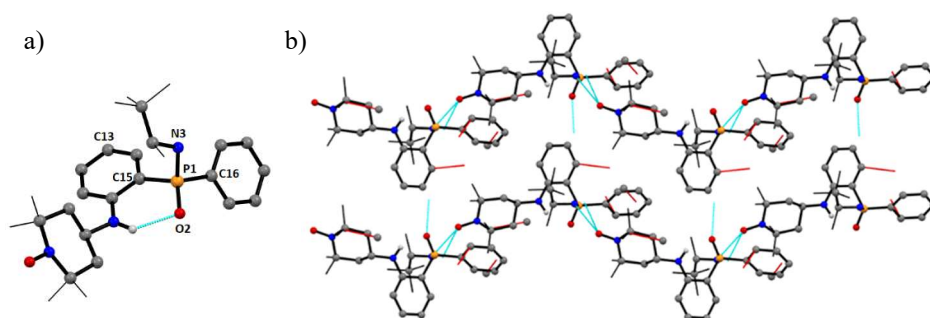


**Esquema 2.4.** Síntesis del ligando quiral **59**.

El ligando P-estereogénico **59** cristaliza en el grupo espacial  $P2_12_12_1$  del sistema ortorrómbico y su estructura cristalina se muestra en la Figura 2.10a. Las distancias y ángulos de enlace más característicos se recogen en la Tabla 2.4 (ver página 32). El átomo de fósforo adopta una geometría tetraédrica distorsionada en la que se conserva la configuración *S* de la fosfinamida **15**, con ángulos de enlace que varían de 102.1(1) a 118.8(1)°. El valor de 118.8(1)°, notablemente superior a los demás, corresponde al ángulo de enlace entre O2–P1–N3. Esta diferencia se atribuye al gran tamaño del fragmento 3,3-dimetil-2-butilamino. La distancia de enlace P=O de 1.490(1) Å se encuentra en el intervalo típico de esta



agrupación descrito para moléculas del tipo  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{NHR}$ .<sup>35</sup> La longitud del enlace  $\text{N-O}\cdot$  es 1.287(3) Å, similar a la observada en otros derivados de TEMPO.<sup>36</sup> La estructura está estabilizada mediante un puente de hidrógeno intramolecular  $\text{P=O}\cdots\text{HN}(\text{amino-TEMPO})$ . El empaquetamiento intermolecular de unidades asimétricas da lugar a una estructura monodimensional en forma de cadena en zigzag a través de interacciones de tipo puente de hidrógeno entre el fragmento nitroxilo y el grupo  $\alpha\text{-NH}$  de fosfinamida ( $\text{N-O}\cdots\text{H-N3}$  2.455 Å, Figura 2.10b). La estructura entre cadenas se encuentra igualmente estabilizada por puentes de hidrógeno  $\text{P=O}\cdots\text{H-C13}$  2.445 Å y otras interacciones de contactos cortos de tipo  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}\cdots\text{C}_{\text{sp}^2}$ . La distancia más pequeña entre centros paramagnéticos (8.379(2) Å) se encuentra entre grupos  $\text{N-O}\cdot$  que se sitúan en cadenas diferentes. La distancia  $\text{N-O}\cdots\text{O-N}$  dentro de las cadenas es 10.422(2) Å.



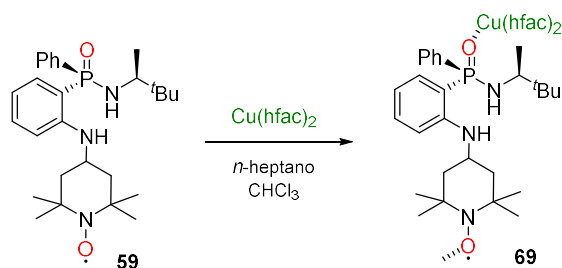
**Figura 2.10.** (a) Estructura molecular del compuesto **59**. (b) Detalles del empaquetamiento cristalino donde se muestra la unión e interacción entre cadenas y las interacciones que las estabilizan. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

<sup>35</sup> La búsqueda en la “Cambridge Structural Database” de fragmentos  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{NHR}$  descritos hasta la fecha, arrojó 78 entradas: distancia mínima/máxima  $\text{P=O}$  1.451/1.506 Å.

<sup>36</sup> Moodley, V.; Mthethwa, C.; Pillay, M. N.; Omondi, B.; van Zyl, W. E. The Silver(I) Coordination Polymer  $[\text{AgO}_2\text{PPh}_2]_n$  and Unsupported  $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$  Interactions Derived from Aminophosphinate and Phosphinic Acid. *Polyhedron* **2015**, *99*, 87-95.

### 2.3 Obtención de un complejo paramagnético basado en la coordinación de **59** y Cu(hfac)<sub>2</sub>

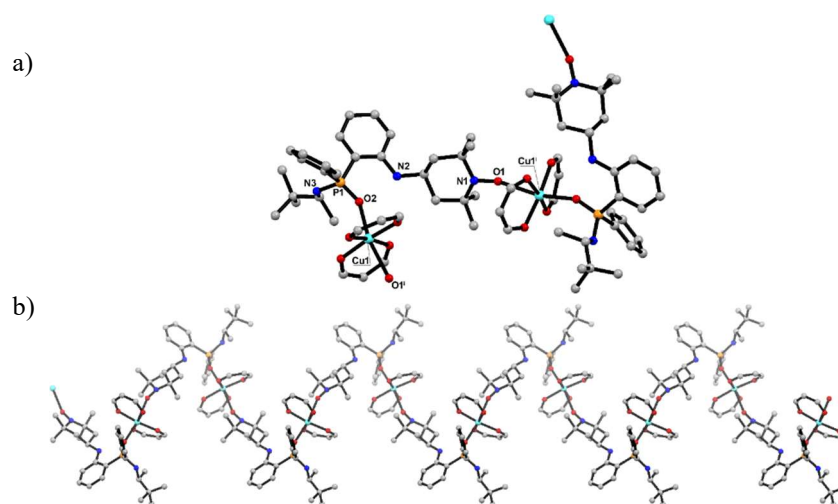
Con el objetivo de potenciar el paramagnetismo que induce el radical N-O· en el compuesto **59**, se propuso incorporar a la estructura sales del tipo M(hfac)<sub>n</sub>, donde M es un metal de transición paramagnético. El procedimiento de síntesis consiste en la mezcla de (*S<sub>p</sub>*,*S<sub>C</sub>*)-**59** con una cantidad equimolar de Cu(hfac)<sub>2</sub> en una mezcla de *n*-heptano/CHCl<sub>3</sub> a reflujo durante 5 minutos (Esquema 2.5). Tras mantener la disolución resultante 30 días a -20 °C, se obtienen cristales verdes correspondientes al complejo **69** en un rendimiento del 20 %. Este compuesto constituye el primer ejemplo de complejos P-estereogénicos paramagnéticos que se describe en la bibliografía.



Esquema 2.5. Síntesis del complejo quiral **69**.

El complejo (*S<sub>p</sub>*,*S<sub>C</sub>*)-**69** cristaliza, al igual que el ligando que lo integra, en el grupo espacial *P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>*. Las distancias y ángulos de enlace más característicos se muestran en la Tabla 2.4. Cada unidad asimétrica se compone de una unidad de **59** y otra de Cu(hfac)<sub>2</sub>, donde el metal se encuentra hexacoordinado a 4 oxígenos de hfac y dos unidades del ligando a través de los grupos P=O y N-O· en una conformación *trans*, generando una cadena helicoidal monodimensional a lo largo del eje *b* (Figura 2.11a). El metal adopta una geometría octaédrica en la que el plano basal está formado por los 4 oxígenos de hfac (O3, O4, O6 y O50, distancia media Cu1–O 1.956(2) Å). Los enlaces a los oxígenos que ocupan las posiciones axiales (O1 y O2) son notablemente más largos con distancias Cu1–O1 y Cu–O2 de 2.569(3) Å y 2.224(2) Å,

respectivamente, debido a la elongación de Jahn-Teller. Los ángulos entre el plano basal y las posiciones apicales se encuentran en el intervalo entre  $83.12(9)^\circ$  (O6–Cu1–O1) y  $101.4(1)^\circ$  (O2–Cu1–O5), mientras que la máxima desviación de la idealidad se localiza en el ángulo formado por O1–Cu1–O2, con un valor de  $168.01(8)^\circ$ .



**Figura 2.11.** (a) Estructura cristalina de (*S<sub>p</sub>*,*S<sub>c</sub>*)-69. (b) Fragmento de la cadena helicoidal paralela al eje cristalográfico *b*. Los átomos de hidrógeno y grupos CF<sub>3</sub> se han omitido por claridad.

El empaquetamiento cristalino está estabilizado por una red de puentes de hidrógeno de tipo  $C_{sp^3}H \cdots F$  entre un átomo de flúor de hfac y uno de los CH<sub>3</sub> de ATEMPO (distancia  $C \cdots F$  2.592 Å) y  $C_{sp^2}H \cdots F$  (distancia  $C \cdots F$  2.495 Å) entre los hfac y el anillo aromático (Figura 2.11b). Se encuentran además interacciones de contacto corto  $C_{sp^2}H \cdots C_{sp^2}$  (distancia  $C \cdots H$  2.869 Å) entre las moléculas de tolueno, que provienen de un intento de cristalización previo, y la cadena. Estas moléculas de disolvente se alojan en los huecos que se generan entre cada una de las hélices.

**Tabla 2.4:** Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) representativas de **59** y **69**.

Átomos	<b>59</b>	<b>69</b>
N1-O1	1.287(3)	1.291(4)
P1-O2	1.490(2)	1.500(2)
P1-N3	1.649(2)	1.640(3)
P1-C15	1.805(3)	1.801(3)
P1-C16	1.806(2)	1.809(3)
N2-C5	1.451(3)	1.453(4)
N2-C10	1.373(4)	1.383(4)
N3-C22	1.484(3)	1.483(4)
Cu1-O1 <sup>i</sup>	-	2.569(3)
Cu1-O2	-	2.224(2)
Cu1-O3	-	1.959(2)
Cu1-O4	-	1.955(2)
Cu1-O5	-	1.952(2)
Cu1-O6	-	1.959(2)
C5-N2-C10	123.8(2)	123.2(3)
P1-N3-C22	118.2(1)	123.8(2)
O2-P1-C15	110.9(1)	111.0(1)
O2-P1-C16	110.3(1)	109.0(1)
O2-P1-N3	118.8(1)	118.4(1)
N3-P1-C15	104.4(1)	105.4(1)
N3-P1-C16	102.1(1)	102.7(1)
C15-P1-C16	109.9(1)	109.8(1)
Cu1-O2-P1	-	150.8(1)
Cu1 <sup>i</sup> -O1-N1	-	158.6(2)
Cu1 <sup>i</sup> ...Cu1 <sup>i</sup>	-	9.3976(7)

*Operación de simetría: (i) = -x, 1/2+y, 1/2-z*

En este compuesto se obtuvo una coordinación directa entre el portador de espín orgánico y cobre, con una distancia entre ellos de 2.569(3) Å, ligeramente más larga que la observada en otros complejos que muestran coordinación Cu-O-N y una geometría octaédrica descritos hasta la fecha (intervalo de 2.33 – 2.52 Å).<sup>37</sup> La distancia más corta entre grupos nitroxilo es 8.031(4) Å, y 9.398(7) Å para iones cobre(II) adyacentes.

<sup>37</sup> (a) Anderson, O. P.; Keuchler, T. C. Crystal and Molecular Structure of a Nitroxyl Radical Complex of Copper(II): Bis(hexafluoroacetylacetonato)(4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyI-N-oxy)copper(II). *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1417–1422. (b)

## 2.4 Propiedades magnéticas de los compuestos **59** y **69**

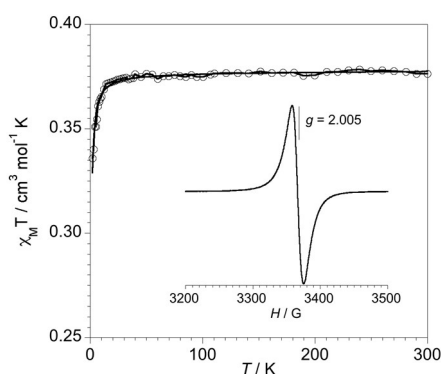
El estudio de la variación térmica del producto de la susceptibilidad magnética molar por la temperatura ( $\chi_M T$ ), arroja un valor de  $0.377 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  a temperatura ambiente, que coincide con lo esperado para un doblete de espín ( $S = 1/2$ ) magnéticamente aislado. Dicho valor permanece prácticamente constante al ir disminuyendo la temperatura hasta 10 K, y a partir de ahí decrece hasta alcanzar un valor de  $0.335 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  a 2.0 K (Figura 2.12). Este comportamiento es característico de sistemas que presentan interacciones antiferromagnéticas muy débiles que, en nuestro caso, se dan entre los radicales nitroxilo. De este compuesto se midió además un espectro de RPE (Resonancia Paramagnética Electrónica), que muestra una única señal a un valor de  $g = 2.005$ , característica de radicales magnéticamente aislados (Figura 2.12).<sup>38</sup>

El estudio de las propiedades magnéticas del complejo **69** se hizo también a través de la medida de la variación del producto  $\chi_M T$  con la temperatura ( $\chi_M T$  es la susceptibilidad magnética para un ion Cu(II) y un radical).

---

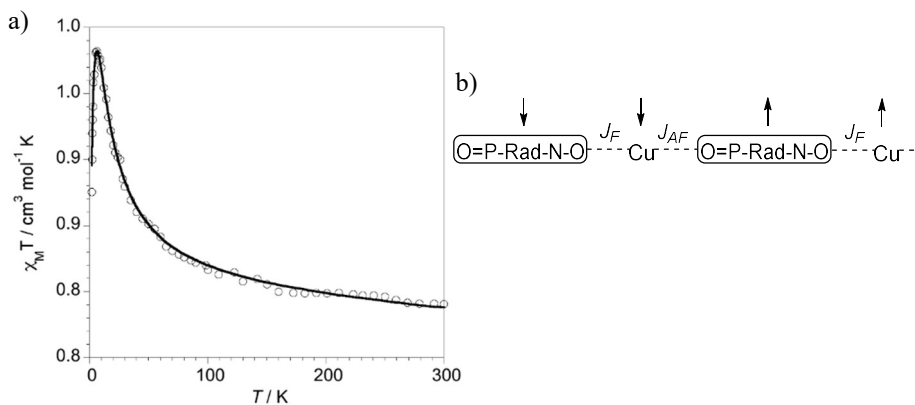
Griesar, K.; Haase, W.; Svoboda, I.; Fuess, H. Synthesis, Crystal Structure and Magnetic Properties of a Copper(II)–Nitroxide Linear Chain Complex. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *287*, 181–185. (c) Baskett, M.; Lahti, P. M.; Palacio, F. Coordination Complexes of a Silicon-Linked Organic Tetranitroxide. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2363–2374. (d) Allao, R. A.; Jordao, A. K.; Resende, J. A. L. C.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Novak, M. A.; Sangregorio, C.; Sorace, L.; Vaz, M. G. F. Determination of the Relevant Magnetic Interactions in Low-Dimensional Molecular Materials: the Fundamental Role of Single Crystal High Frequency EPR. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10843–10850. (e) Artem'ev, A. V.; Vysotskaya, O. V.; Oparina, L. A.; Bogomyakov, A. S.; Khutsishvili, S. S.; Sterkhova, I. V.; Ovcharenko, V. I.; Trofimov, B. A. New Heterospin Chain-Polymers Based on Cu(hfac)<sub>2</sub> Complex with TEMPO Derivatives Bearing  $\beta$ -(oxy)acrylate Moiety: Synthesis, Structural and Magnetic Properties. *Polyhedron* **2016**, *119*, 293–299. (f) Gao, Y.-L.; Nishihara, S.; Inoue, K. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Properties of Six Coordination Compounds Constructed with Pyridine Iminomethyl–TEMPO Radicals and [M(hfac)<sub>2</sub>] (M = Cu<sup>II</sup> and Mn<sup>II</sup>). *CrystEngComm* **2018**, *20*, 2961–2967.

<sup>38</sup> Lin, F.; Pei, D.; He, W.; Huang, Z.; Huang, Y.; Guo, X. Electron Transfer Quenching by Nitroxide Radicals of the Fluorescence of Carbon Dots. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 11801–11807.



**Figura 2.12.** Representación gráfica del producto  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **59**. La figura interior muestra el espectro de EPR obtenido para el ligando **59** a 4.3 K.

A temperatura ambiente, el valor de  $\chi_M T$  es de  $0.79 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ , característico de dos dobletes de espín magnéticamente aislados. Al disminuir la temperatura, este valor aumenta de manera constante hasta alcanzar un valor de  $0.98 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  a 5.0 K y después decrece rápidamente (Figura 2.13a). El incremento del valor de la magnetización al disminuir la temperatura indica que existen interacciones ferromagnéticas Cu-radical, mientras que la disminución posterior es debida a interacciones antiferromagnéticas débiles.



**Figura 2.13.** (a) Representación gráfica del producto  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **69**. (b) Diferentes posibilidades de intercambio magnético en **69**.

Este comportamiento es análogo al de otros compuestos de naturaleza similar<sup>39</sup> y se explica por las diferentes interacciones metal-radical presentes en la cadena polimérica de **69** (Figura 2.13b). Por un lado, la interacción más fuerte (ferromagnética) es debida al intercambio directo Rad–N–O–Cu ( $J_F$ ), donde los orbitales moleculares del metal y el radical se disponen de manera ortogonal. El comportamiento antiferromagnético a temperaturas bajas se explica por una interacción débil Cu–Rad–N–O ( $J_{AF}$ ), sumada a otras posibles interacciones entre varias cadenas.

## 2.5 Conclusiones

- Se ha desarrollado una metodología para la síntesis del ligando radicalario **63** mediante acoplamiento cruzado entre una *orto*-yodofosfinamida y 4-amino-TEMPO catalizado por CuI. La metodología se ha aplicado con éxito a la síntesis del primer ejemplo de un ligando radicalario P-estereogénico (**59**).
- El compuesto **59** se ha empleado como bloque molecular para la construcción del complejo de Cu **69** mediante la estrategia de unión metal-radical, en el que los dos centros paramagnéticos se encuentran directamente coordinados generando una hélice quiral.

---

<sup>39</sup> (a) Borrás-Almenar, J. J.; Coronado, E.; Curely, J.; Georges, R.; Gianduzzo, J. J. Alternating Chains with Ferromagnetic and Antiferromagnetic Interactions. Theory and Magnetic Properties. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5171-5175. (b) De Munno, G.; Julve, M.; Lloret, F.; Faus, J.; Verdaguer, M.; Caneschi, A. Alternating Ferro- and Antiferromagnetic Interactions in Unusual Copper(II) Chains. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 157-165. (c) Viau, G.; Grazia Lombardi, M.; De Munno, G.; Julve, M.; Lloret, F.; Faus, J.; Caneschi, A.; Clemente-Juan, J. M. The Azido Ligand: a Useful Tool in Designing Chain Compounds Exhibiting Alternating Ferro- and Antiferro-magnetic Interactions. *Chem. Commun.* **1997**, 1195-1196. (d) Marino, N.; Armentano, D.; De Munno, G.; Cano, J.; Lloret, F.; Julve, M. Synthesis, Structure, and Magnetic Properties of Regular Alternating  $\mu$ -bpm/di- $\mu$ -X Copper(II) Chains (bpm = 2,2'-bipyrimidine; X = OH, F). *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4323-4334.

- El ligando **59** presenta propiedades antiferromagnéticas débiles, mientras que el complejo **69** muestra propiedades ferromagnéticas debidas a la interacción Cu-nitroxilo hasta 5 K, temperatura por debajo de la cual aparecen interacciones antiferromagnéticas débiles.



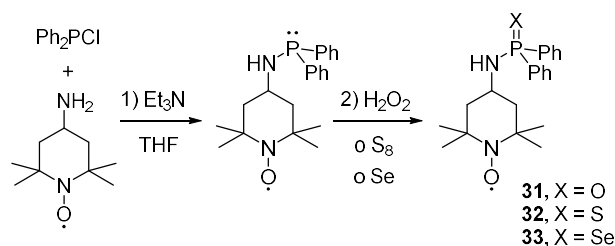
## **Capítulo 3**

**Síntesis de compuestos dirradicalarios fosforados.  
Aplicaciones en síntesis de complejos paramagnéticos**



### 3.1 Introducción

En el desarrollo de ligandos fosforados que incluyen el fragmento N-P=X con aplicaciones en el campo de magnetismo molecular, hay que destacar sin duda el radical difenilfosfinamida-TEMPO **31**. La síntesis del compuesto consiste en una reacción de sustitución nucleofílica entre clorodifenil fosfina y 4-amino-TEMPO y posterior oxidación del átomo de fósforo con peróxido de hidrógeno (Esquema 3.1).<sup>1</sup> De este ligando se han preparado además dos derivados con grupos donadores P=S **32** y P=Se **33** efectuando la etapa de oxidación con azufre o selenio, respectivamente.<sup>2</sup> A pesar de la semejanza estructural entre los tres radicales, las diferentes interacciones intermoleculares que se dan entre los átomos de O, S y Se con el resto de átomos de los compuestos, originan ordenaciones espaciales específicas para cada grupo P=X. De todos ellos se han hecho estudios de magnetismo, y se han encontrado en todos los casos interacciones ferromagnéticas débiles entre los centros paramagnéticos.



**Esquema 3.1.** Síntesis de los fosforadicales **31**, **32** y **33**.

<sup>1</sup> Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Novak, M. A.; Speziali, N. L.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Behaviour of Four Coordination Compounds Constructed with a Phosphinic amide-TEMPO Radical and [M(hfac)<sub>2</sub>] (M = Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> and Mn<sup>II</sup>). *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14889-14901.

<sup>2</sup> Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Navarro, Y.; Allão-Cassaró, R. A.; Ferreira, G. B.; Calancea, S.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Novel *P,P*-diphenylphosphinic amide-TEMPO Radicals Family: Synthesis, Crystal Structures, Spectroscopic Characterization, Magnetic Properties and DFT Calculations. *Polyhedron* **2018**, *144*, 166-175.

El radical con la agrupación fosfinamida **31** ( $X = O$ ), se ha empleado además como bloque molecular para la construcción de complejos basados en la coordinación a metales de transición y lantánidos.<sup>1,3</sup> De especial interés son los complejos poliméricos  $[Ln(hfac)_3(dppnTEMPO)]_n$ ,  $Ln = Gd^{III}$  **70**,  $Tb^{III}$  **71** y  $Dy^{III}$  **72**. En ellos el radical actúa como puente entre los centros metálicos generando cadenas monodimensionales en las que coexisten interacciones de tipo ferro y antiferromagnético (Figura 3.1). Para los complejos **71** y **72** se observa además una inequivalencia magnética entre centros metálicos debida a las diferentes interacciones con el ligando ( $P=O \cdots Ln$  y  $NO \cdots Ln$ ), que generan distintos entornos de coordinación alrededor del metal. El estudio de las propiedades de emisión por excitación con luz ultravioleta para el compuesto **71** constataron la presencia de dos iones  $Tb^{III}$  no equivalentes, confirmando la capacidad de modulación en las propiedades del metal que induce el radical dppnTEMPO. La coexistencia en este compuesto de propiedades magnéticas y luminiscentes, pone de manifiesto la idoneidad del ligando fosforado como bloque molecular para la síntesis de nuevos materiales moleculares multifuncionales.

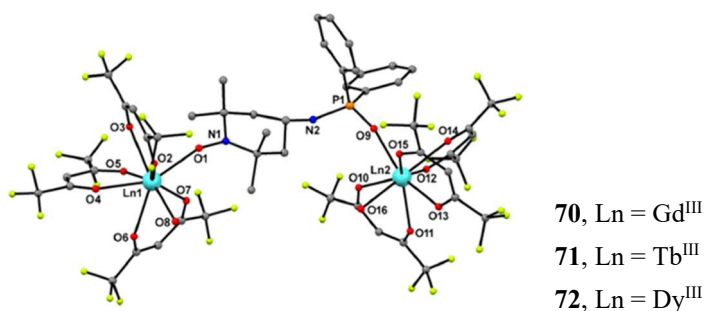


Figura 3.1. Estructura molecular de los complejos **70**, **71** y **72**.

A la vista de estos resultados, se ha propuesto la síntesis de nuevos derivados que incluyan el fragmento  $N-P=X$  de fosfinamida o fosfonamida y dos unidades de ATEMPO, para generar así nuevos ligandos tridentados

<sup>3</sup> Reis, S. G.; Briganti, M.; Soriano, S.; Guedes, G. P.; Calancea, S.; Tiseanu, C.; Novak, M. A.; del Águila-Sánchez, M. A.; Totti, F.; López-Ortiz, F.; Andruh, M.; Vaz, M. G. F. Binuclear Lanthanide-Radical Complexes Featuring Two Centers with Different Magnetic and Luminescence Properties. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 11676-11684.

dirradicalarios que favorezcan un incremento de la dimensionalidad de los sistemas y en los que el aumento del número de centros donadores pueda originar nuevos acoplamientos magnéticos metal-radical, así como entre los propios radicales.

Se ha descrito en la bibliografía que la presencia de varios centros portadores de espín N-O $\cdot$  en una misma molécula permite mejorar las propiedades de los compuestos en comparación con sus análogos monorradicalarios en numerosas aplicaciones, como la espintrónica y la óptica no lineal<sup>4</sup>, y también incrementar su eficacia como agentes de contraste.<sup>5</sup> Además, se ha encontrado que los radicales que incluyen dos o más fragmentos nitroxilo proporcionan un aumento de la sensibilidad de las señales de DNP-

<sup>4</sup> (a) Nakano, M.; Kishi, R.; Ohta, S.; Takahashi, H.; Kubo, T.; Kamada, K.; Ohta, K.; Botek, E.; Champagne, B. Relationship between Third-Order Nonlinear Optical Properties and Magnetic Interactions in Open-Shell Systems: A New Paradigm for Nonlinear Optics. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*, 033001. (b) Zeng, Z.; Shi, X. Chi, C.; López-Navarrete, J. T.; Casado, J.; Wu, J. Pro-aromatic and Anti-aromatic  $\pi$ -Conjugated Molecules: an Irresistible Wish to be Diradicals. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6578-6596. (c) Slota, M.; Keerthi, A.; Myers, W. K.; Tretyakov, E.; Baumgarten, M.; Arda-van, A.; Sadeghi, H.; Lambert, C. J.; Narita, A.; Mullen, K.; Bogani, L. Magnetic Edge States and Coherent Manipulation of Graphene Nanoribbons. *Nature* **2018**, *557*, 691-695. (d) Lombardi, F.; Lodi, A.; Ma, J.; Liu, J.; Slota, M.; Narita, A.; Myers, W. K.; Mullen, K.; Feng, X.; Bogani, L. Quantum Units from the Topological Engineering of Molecular Graphenoids. *Science* **2019**, *366*, 1107-1110.

<sup>5</sup> (a) Rajca, A.; Wang, Y.; Boska, M.; Paletta, J. T.; Olankitwanit, A.; Swanson, M. A.; Mitchell, D. G.; Eaton, S. S.; Eaton, G. R.; Rajca, S. Organic Radical Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15724-15727. (b) Huang, L.; Yan, C.; Cui, D.; Yan, Y.; Liu, X.; Lu, X.; Tan, X.; Lu, X.; Xu, J.; Xu, Y. Organic Radical Contrast Agents Based on Polyacetylenes Containing 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-Oxyl (TEMPO): Targeted Magnetic Resonance (MR)/Optical Bimodal Imaging of Folate Receptor Expressing HeLa Tumors in Vitro and in Vivo. *Macromol. Biosci.* **2015**, *15*, 788-798. (c) Morishita, K.; Ueki, S.; Fuchi, Y.; Murayama, S.; Kaneko, T.; Narita, N.; Kobayashi, S.; Hirai, G.; Aoki, I.; Karasawa, S. Self-Assembled Biradical Ureabenzene Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging. *ACS App. Nano Mat.* **2018**, *1*, 6967-6975. (d) Majumder, M.; Goswami, T.; Misra, A. Multifunctional Magnetic Materials of Organic Origin for Biomedical Applications: A Theoretical Study. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 933-939.

RMN (del inglés Dynamic Nuclear Polarisation) en varios órdenes de magnitud.<sup>6</sup> En el campo del magnetismo molecular, los compuestos dirradicalarios han recibido también una gran atención, guiados por la búsqueda de materiales que presentan fuertes interacciones ferro y antiferromagnéticas intramoleculares entre radicales. En este tipo de sistemas, la naturaleza y orientación del fragmento que actúa como conector entre las unidades radicalarias juegan un papel fundamental en la modulación de su comportamiento magnético.<sup>7</sup> Así, mediante una elección adecuada del conector, es posible diseñar materiales con un control de sus propiedades magnéticas, e influir además en la multifuncionalidad del sistema a través de la introducción en dicho conector de nuevos puntos de coordinación que permitan la creación de redes supramoleculares o determinados grupos funcionales que posibiliten el desarrollo de materiales fotosensibles.<sup>8</sup> La presencia de átomos de fósforo en estos compuestos ha mostrado ser beneficiosa. Es el caso de los conectores aromáticos de tipo fosfol, con los que se han conseguido acoplamiento magnéticos de una intensidad comparable al

---

<sup>6</sup> (a) Forbes, M. D. E. State Mixing, Electron Spin Relaxation, and Chain Dynamics in Transient Flexible 1,N-Biradicals. In *Electron Paramagnetic Resonance*; Gilbert, B. C.; Murphy, D. M.; Chechik, V., Eds., RSC Publishing: Cambridge, UK, **2012**, Vol. 23, pp 58-67. (b) Sauvée, C.; Rosay, M.; Casano, G.; Aussenac, F.; Weber, R. T.; Ouari, O.; Tordo, P. Highly Efficient, Water-Soluble Polarizing Agents for Dynamic Nuclear Polarization at High Frequency. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10858-10861. (c) Leavesley, A.; Jain, S.; Kamniker, I.; Zhang, H.; Rajca, S. Rajca, A.; Han, S. Maximizing NMR Signal per Unit Time by Facilitating the e-e-n Cross Effect DNP Rate. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 27646-27657. (d) Bothe, S.; Nowag, J.; Klimavičius, V.; Hoffmann, M.; Troitskaya, T. I.; Amosov, E. V.; Tormyshev, V. M.; Kirilyuk, I.; Taratayko, A.; Kuzhelev, A.; Parkhomenko, D.; Bagryanskaya, E.; Gutmann, T.; Buntkowsky, G. Novel Biradicals for Direct Excitation Highfield Dynamic Nuclear Polarization. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 11422-11432.

<sup>7</sup> Ling, C.; Minato, M.; Lahti, P. M.; van Willigen, H. Models for Intramolecular Exchange in Organic  $\pi$ -Conjugated Open-Shell Systems. A Comparison of 1,1-Ethenediyl and Carbonyl Linked Bis(Arylnitrenes). *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9959-9969.

<sup>8</sup> (a) Bhattacharya, D.; Shil, S.; Misra, A. Photoresponsive Magnetization Reversal in Green Fluorescent Protein Chromophore Based Diradicals. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2011**, *217*, 402-410. (b) Bhattacharya, D.; Shil, S.; Goswami, T.; Misra, A.; Panda, A.; Klein, D. J. A Theoretical Study on Magnetic Properties of Bis-TEMPO Diradicals with Possible Application. *Comput. Theor. Chem.* **2013**, *1024*, 15-23.

fragmento etileno, que es el conector orgánico más fuerte que se conoce hasta la fecha.<sup>9</sup> En los últimos años, se han sintetizado una gran variedad de ligandos dirradicalarios derivados de ATEMPO con conectores de tipo alifático y aromático, entre los que se incluyen grupos amina (XI),<sup>10</sup> sulfonamida (XII),<sup>10</sup> amida (XIII),<sup>11</sup> diamino metileno (XIV),<sup>12</sup> urea (XV),<sup>13</sup> tiourea (XVI),<sup>14</sup> selenourea (XVII),<sup>15</sup> amino propanodiol (XVIII),<sup>16</sup> naftalimida (XIX),<sup>17</sup> aril

<sup>9</sup> Cho, D.; Ko, C. K.; Lee, J. Y. Organic Magnetic Diradicals (Radical–Coupler–Radical): Standardization of Couplers for Strong Ferromagnetism. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 5112-5121.

<sup>10</sup> Kavala, M.; Boca, R.; Dihan, L.; Brezova, V.; Breza, M.; Kozisek, J.; Fronc, M.; Herich, P.; Svorc, L.; Szolcsanyi, P. Preparation and Spectroscopic, Magnetic, and Electrochemical Studies of Mono-/Biradical TEMPO Derivatives. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6558-6569.

<sup>11</sup> Soetbeer, J.; Gast, P.; Walish, J. J.; Zhao, Y.; George, C.; Yang, C.; Swager, T. M.; Griffin, R. G.; Mathies, G. Conformation of Bis-nitroxide Polarizing Agents by Multifrequency EPR Spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 25506-25517.

<sup>12</sup> Rosen, G. M.; Abouodonia, M. B. The Synthesis of Spin Labeled Acetylcholine Analogs. *Synth. Comm.* **1975**, *5*, 415-422.

<sup>13</sup> (a) Kubicki, D. J.; Casano, G.; Schwarzwälder, M.; Abel, S.; Sauvée, C.; Ganesan, K.; Yulikov, M.; Rossini, A. J.; Jeschke, G.; Copéret, C.; Lesage, A.; Tordo, P.; Ouari, O.; Emsley, L. Rational Design of Dinitroxide Biradicals for Efficient Cross-Effect Dynamic Nuclear Polarization. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 550-558. (b) Salnikov, E. S.; Abel, S.; Karthikeyan, G.; Karoui, H.; Aussenac, F.; Tordo, P.; Ouari, O.; Bechinger, B. Dynamic Nuclear Polarization/Solid-State NMR of Membrane Polypeptides. Free Radical Optimization for Matrix-Free Lipid Bilayer Samples. *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 2103-2113.

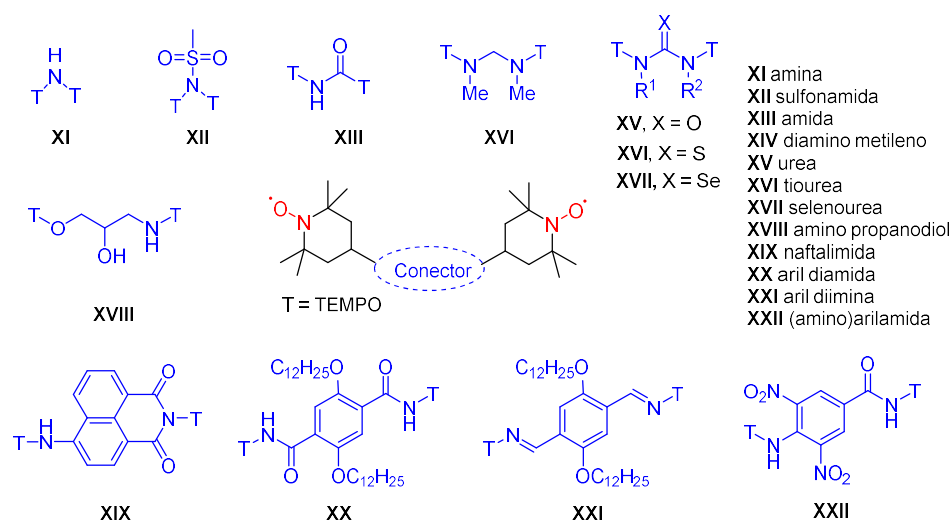
<sup>14</sup> Zakrzewski, J.; Krawczyk, M. Reactions of Nitroxides with Sulfur-Containing Compounds, Part IV: Synthesis of Novel Nitroxide (Thio)ureas. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 393-401.

<sup>15</sup> Zakrzewski, J.; Krawczyk, M. Reactions of Nitroxides, Part 7: Synthesis of Novel Nitroxide Selenoureas. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 549-556.

<sup>16</sup> Song, C.; Hu, K.-N.; Joo, C.-G.; Swager, T. M.; Griffin, R. G. TOTAPOL: A Biradical Polarizing Agent for Dynamic Nuclear Polarization Experiments in Aqueous Media. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11385-11390.

<sup>17</sup> Kollar, J.; Hrdlovic, P.; Chmela, S. Synthesis and Spectral Characteristics of Substituted 1,8-Naphthalimides: Intramolecular Quenching by Mono-Nitroxides. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2009**, *204*, 191-199.

diamida (XX),<sup>18</sup> aril diimina (XXI), o (amino)arilamida (XXII),<sup>19</sup> entre otros (Figura 3.2). Sin embargo, de la mayoría de ellos no se han hecho estudios de magnetismo.



**Figura 3.2.** Fragmentos representativos empleados como conectores de unidades de TEMPO.

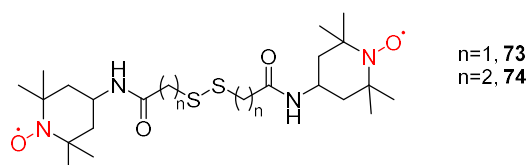
Entre los compuestos dirradicalarios de ATEMPO de los que se ha estudiado magnetismo cabe destacar los radicales **73** y **74**, que incluyen como conector una cadena alifática flexible que permite a los nitroxilos adoptar diferentes conformaciones (Figura 3.3). Las interacciones magnéticas en el compuesto **73** son débiles debido a la elevada distancia que existe entre los centros

<sup>18</sup> Huang, Y.; Zhang, X.; Cui, W.; Wang, X.; Li B.; Zhang, Y.; Yang, J. Novel Liquid Crystalline Organogelators Based on Terephthalic Acid and Terephthalaldehyde Derivatives: Properties and Promotion Through the Formation of Halogen Bonding. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 614-625.

<sup>19</sup> Tudose, M.; Ioniță, P.; Dumitrașcu, F.; Drăghici, C.; Căproiu, M. T.; Covaci, I. C.; Constantinescu, T.; Banciu, M. D.; Balaban, A. T. Synthesis and Properties of Dinitrobenzamido-TEMPO Derivatives. *Arkivoc* **2005**, *4*, 225-237.



paramagéticos.<sup>20</sup> En cambio, en su homólogo **74** se ha descrito una fuerte interacción dipolar antiferromagnética entre los dos fragmentos nitroxilo de la molécula originada por la mayor flexibilidad conformacional.<sup>21</sup>



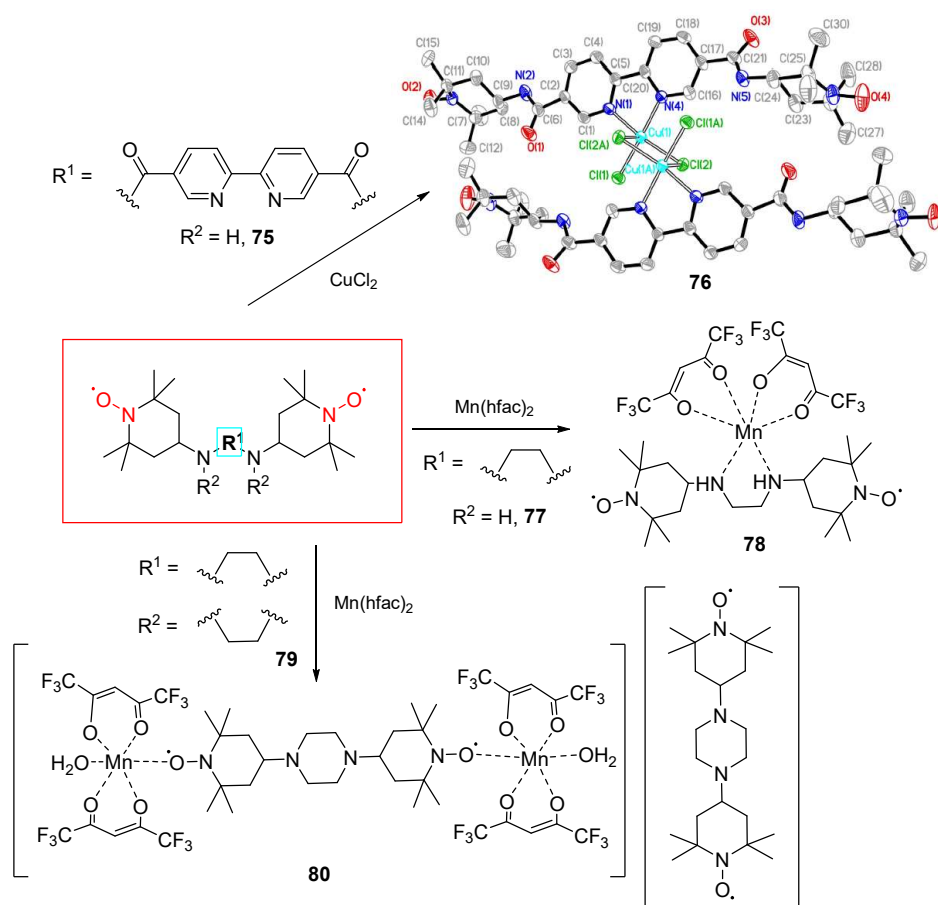
**Figura 3.3.** Estructura de los compuestos **73** y **74**.

Se han sintetizado además una serie de derivados dirradicalarios de ATEMPO que se han empleado como ligandos para la coordinación con metales paramagnéticos (Esquema 3.2). A partir del compuesto **75** se ha construido el complejo de Cu(II) **76**, en el que el metal se une al ligando únicamente a través de los dos átomos de nitrógeno de los anillos de piridina del espaciador, que funciona como catalizador en la transformación de alcoholes primarios en aldehídos.<sup>22</sup> Sin embargo, las propiedades magnéticas de este compuesto no han sido estudiadas. Los derivados de etilendiamina **77** y piperazina **79**, se han empleado para la construcción de materiales moleculares por coordinación con Mn(hfac)<sub>2</sub> (Esquema 3.2). El ligando **77** es el precursor del complejo mononuclear **78**, en el que los dos grupos NH actúan como donadores al metal, mientras que los nitroxilo quedan libres, y presenta interacciones antiferromagnéticas débiles entre los centros paramagnéticos.

<sup>20</sup> Fujikura, K.; Akutsu, H.; Yamada, J.; Nakatsuji, S.; Satoh, M. Structures and Properties of Diradical Compounds Containing Disulfide and Nitroxide Groups. *Synth. Met.* **2015**, *208*, 17-20.

<sup>21</sup> Lloveras, V.; Badetti, E.; Wurst, K.; Chechik, V.; Veciana, J.; Vidal-Gancedo, J. Magnetic and Electrochemical Properties of a TEMPO-Substituted Disulfide Diradical in Solution, in the Crystal, and on a Surface. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1805-1815.

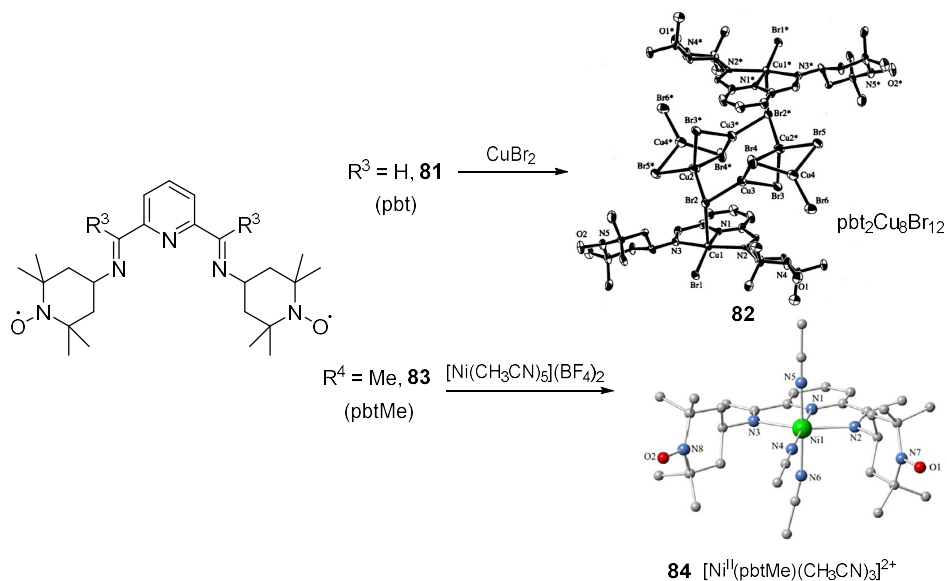
<sup>22</sup> Lu, X.; Wu, N.; Zhang, B.; Deng, K. Copper(II) Complexes of Two TEMPO-Functionalized Polypyridyl Ligands: Structure and Catalytic Activity in Alcohol Oxidation. *J. Coord. Chem* **2017**, *70*, 475-486.



**Esquema 3.2.** Síntesis de complejos paramagnéticos representativos obtenidos a partir de ligandos dirradicalarios derivados de ATEMPO.

Algo totalmente diferente ocurre con el complejo dinuclear **80**, obtenido por reacción de **79** con dos equivalentes de la sal de Mn (Esquema 3.2). En este caso, son los grupos nitroxilo los que se encuentran unidos directamente al metal dando lugar a una geometría octaédrica que se completa por coordinación a una molécula de agua. El valor obtenido para la constante de Curie en este compuesto es más bajo del esperado debido a la cancelación de uno de los espines de cada

átomo de Mn con el espín del radical TEMPO.<sup>23</sup> Por otra parte, el carácter multidentado del ligando **81** ha permitido aislar el complejo mixto de Cu(I)/Cu(II) **82**, que presenta interacciones antiferromagnéticas (Esquema 3.3).<sup>24</sup> El complejo de Ni(II) **84** sintetizado a partir de **83**, en el que la coordinación al centro metálico se produce únicamente a través de los tres nitrógenos del fragmento diimino piridina (Esquema 3.3), presenta un comportamiento magnético similar.<sup>25</sup>



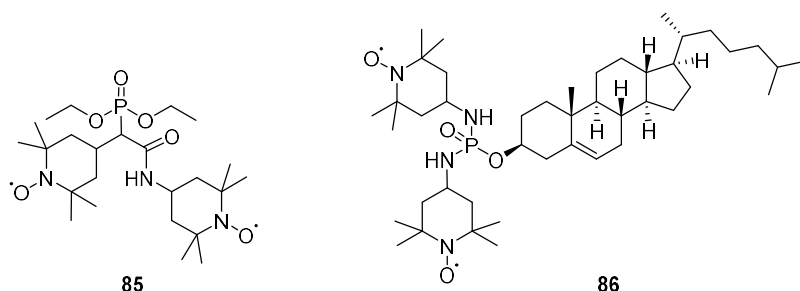
Esquema 3.3. Síntesis y estructura de los complejos **82** y **84**.

<sup>23</sup> Kinoshita, H.; Akutsu, H.; Yamada, J.; Nakatsuji, S. Structures and Magnetic Properties of Mn(Hfac)<sub>2</sub> Complexes Derived from Bis-TEMPO-Substituted Diamines. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 4159-4163.

<sup>24</sup> Katayama, T.; Ishida, T.; Nogami, T. Novel Organic-Inorganic Molecular Assembly: A Copper(I) and Copper(II) Mixed-Valent Cluster with Bromide Bridges and Paramagnetic Ligands. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *329*, 31-35.

<sup>25</sup> Cosquer, N.; Lefebvre, E.; Douziech, B.; Houille, S.; Michaud, F.; Gómez-García, C. J.; Conan, F. Nickel Precursors Based On Diamagnetic and Paramagnetic Di(imine) Pyridine Ligands for Magnetic Materials: Synthesis, X-ray Structures and Magnetic Studies. *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *479*, 1-9.

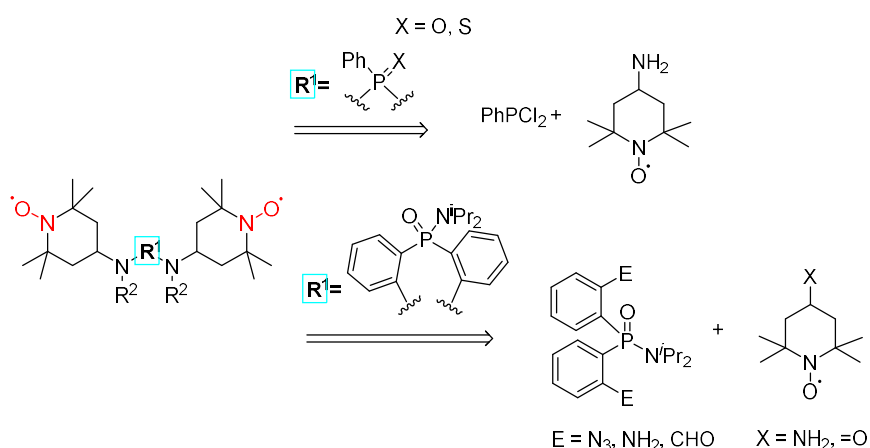
Sin embargo, tan solo se han hallado en la literatura dos ejemplos de compuestos dirradicalarios fosforados derivados de ATEMPO (**85** y **86**, Figura 3.4) sintetizados para el estudio de sus posibles aplicaciones como sondas de espín, y de los cuales no se han llevado a cabo estudios de magnetismo.<sup>26</sup> Es por ello que la preparación de este tipo de compuestos y el análisis de sus propiedades resulta de gran interés.



**Figura 3.4.** Compuestos fosforados dirradicalarios derivados de ATEMPO descritos en la bibliografía.

En este capítulo, se describe la síntesis de tres compuestos dirradicalarios derivados de ATEMPO que incluyen como conectores fragmentos fosfonamida, tiofosfonamida y diaril fosfinamida, para la evaluación de sus propiedades magnéticas y su aplicación en la síntesis de imanes moleculares mediante la estrategia metal-radical. Para la preparación de estos compuestos se han propuesto dos metodologías: introducción de los grupos radicalarios por sustitución nucleofílica entre diclorofenil fosfina y 4-amino-TEMPO seguida de oxidación; e introducción de los radicales a difenil fosfinamidas diorto funcionalizadas a través de reacciones de acoplamiento cruzado y aminación reductora (Esquema 3.4).

<sup>26</sup> (a) Rozantsev, E. G.; Suskina, V. I.; Ivanov, Yu. A.; Kaspruk, B. I. New Spin Labels and Probes for Biological Studies. *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1973**, *6*, 1327-1329. (b) Tkachev, V. V.; Sen, V. D.; Atovmyan, L. O. Structure and Properties of *N,N'*-bis(2,2,6,6-tetramethyl-1-oxy-4-piperidyl)-*N*-(diethylphosphoryl)urea. *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1987**, *8*, 1829-1834.



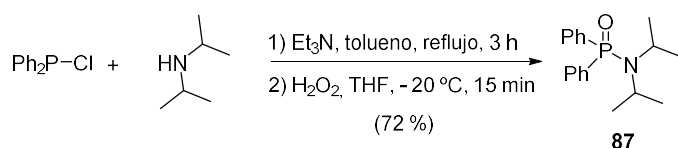
**Esquema 3.4.** Retrosíntesis de los ligandos dirradicalarios propuestos en este capítulo.

## 3.2 Síntesis de dirradicales a partir de difenil fosfinamidas diorto funcionalizadas

### 3.2.1 Síntesis de las fosfinamidas de partida mediante reacciones DoM

La síntesis de la fosfinamida de partida **87** es conocida. En nuestro caso, se ha utilizado una pequeña modificación de dicha metodología.<sup>27</sup> El procedimiento consiste en la reacción entre clorodifenilfosfina e isopropilamina en tolueno durante tres horas a reflujo en presencia de trietilamina. La aminofosfina resultante se oxida con peróxido de hidrógeno, y tras el procesado acuoso de la reacción y una etapa de purificación mediante cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano 1:1), se aísla el compuesto **87** con un rendimiento del 72 % (Esquema 3.5).

<sup>27</sup> (a) Fernández, I.; Oña-Burgos, P.; Ruiz-Gómez, G.; Bled C.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Phosphinamide-directed Ortho Metalations: Application to the Desymmetrization of the Diphenylphosphoryl Group. *Synlett* **2007**, 611-614. (b) Popovici, C.; Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocés, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Enantioselective Desymmetrization of Diphenylphosphinamides via (-)-Sparteine-mediated Ortho-Lithiation. Synthesis of P-chiral Ligands. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 428-431.

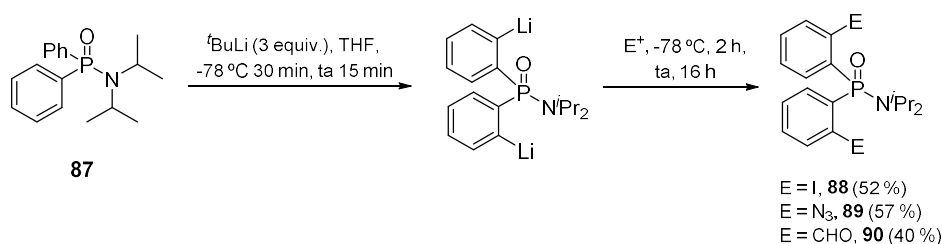


**Esquema 3.5.** Síntesis de la fosfinamida **87**.

Para la diorto funcionalización de la fosfinamida **87**, se ha empleado una metodología de síntesis que consiste en el tratamiento de la *N,N*-diisopropil-*P,P*-difenílfosfinamida con una base organolítica para formar el dianión  $C_{orto}$ , que posteriormente se hace reaccionar con un electrófilo. El procedimiento ya ha sido descrito en la bibliografía para la síntesis del derivado difuncionalizado **90**.<sup>28</sup> En nuestro caso, hemos empleado un procedimiento similar en el que se han introducido algunas modificaciones.

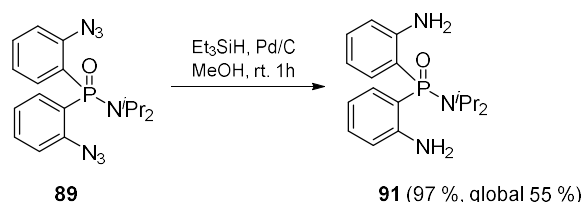
El dianión se genera por adición lenta de 3 equivalentes de *tert*-butil litio a una solución de la fosfinamida **87** en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Esquema 3.6). La posterior adición de un exceso del electrófilo (2.4 equivalentes de  $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{I}$  para **88**, 3 equiv. de  $\text{TsN}_3$  para **89** y 10 equiv. de DMF para **90**) también a baja temperatura durante 2 horas y 16 h a temperatura ambiente, seguida de un procesado acuoso estándar, da lugar a una mezcla que se analiza mediante RMN  $^{31}\text{P}$  para establecer la conversión alcanzada. En todos los casos, se observó una mezcla en el crudo de reacción de tres compuestos: la fosfinamida **87**, el producto final y una pequeña proporción del producto correspondiente a la monoorto funcionalización de **87** (12-17 %). La purificación mediante cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de acetato de etilo y hexano en diferentes proporciones, permitió aislar los compuestos **88-90** con rendimientos aceptables.

<sup>28</sup> Rodrigues-Furtado, A. C.; Marcos, M.; Gouvêa, M.; Vieira-Felipe, T.; Ferreira de Carvalho-Marques, F.; Rolim-Bernardino, A. M.; López-Ortiz, F.; Costa de Souza, M. New *o*-substituted Diphenylphosphinic Amide Ligands: Synthesis, Characterization and Complexation with  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Y}^{3+}$ . *New J. Chem.* **2019**, *43*, 13881-13890.



**Esquema 3.6.** Síntesis de las fosfinamidas diortofuncionalizadas **88-90**.

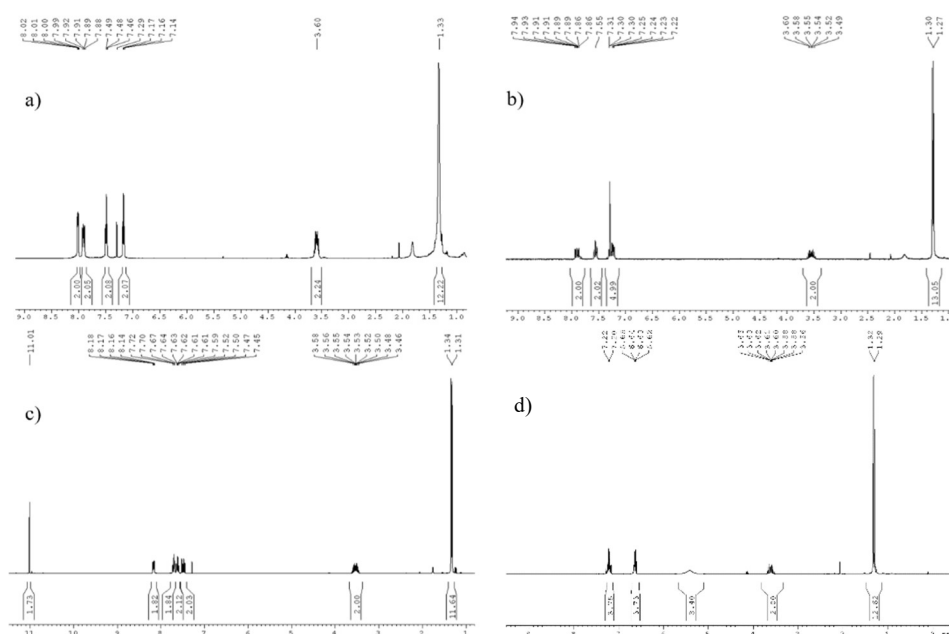
La reducción catalítica de la diazida **89** empleando como fuente de hidruro Et<sub>3</sub>SiH en MeOH, permitió la obtención del compuesto **91** con un rendimiento aislado del 97 % en esta etapa y un rendimiento global del 55 % tras una etapa de purificación por cromatografía en columna (mezcla de eluyentes de DCM/Et<sub>2</sub>O 9:1, Esquema 3.7).



**Esquema 3.7.** Síntesis de la diamina **91**.

Todos los compuestos se han caracterizado de acuerdo a sus espectros de RMN, IR y MS. Los datos obtenidos para **90** concuerdan con los descritos en la bibliografía.<sup>28</sup> Los espectros de RMN <sup>1</sup>H presentan en todos los casos un patrón de señales sencillo debido a la simetría de los compuestos (Figura 3.5): en la parte alifática aparecen un doblete (12 H) y un doble septuplete (2H) alrededor de 1.5 y 3.5 ppm, respectivamente, propios del grupo N<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>. La zona aromática muestra un doble doblete (2H) desapantallado que se transforma en doblete en el espectro de RMN <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}, característico del protón orto respecto al grupo fosfinamida por encima de 8 ppm, excepto en **91**, donde el efecto del grupo amino provoca un apantallamiento en todas las señales aromáticas. En este compuesto se observa además un singlete ancho a  $\delta_H$  5.42 ppm asignados a los cuatro protones de los

dos grupos  $\text{NH}_2$ . La señal más característica de **90** es el singlete a  $\delta_H$  11.01 ppm que pertenece a los dos protones de los grupos aldehído.



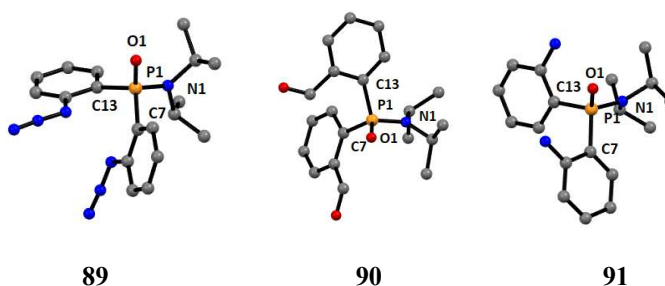
**Figura 3.5.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) de los compuestos **88** (a), **89** (b), **90** (c) y **91** (d).

Las moléculas **89-91** se han caracterizado, además, mediante difracción de rayos X. Las estructuras y las distancias y ángulos de enlace más representativos se recogen en la Tabla 3.1. El compuesto **89** cristaliza en el grupo espacial  $Pbca$  del sistema ortorrómbico, mientras que **90** y **91** lo hacen en los grupos espaciales  $P2_1/n$  y  $P2_1/c$ , respectivamente, del sistema monoclinico. En los tres compuestos, el átomo de fósforo adopta una geometría tetraédrica distorsionada con ángulos de enlace en el intervalo de  $106.93(8)$ – $112.06(7)^\circ$  para **89**,  $104.37(9)$ – $113.69(9)^\circ$  para **90** y  $107.08(8)$ – $111.97(8)^\circ$  para **91**, encontrándose la mínima desviación respecto a la geometría ideal para este último. En todos los ligandos, el átomo de fósforo se sitúa de manera casi coplanar a cada uno de los anillos aromáticos (ángulos de torsión de  $179.1(3)$  para **89**,  $175.4(3)$  para **90** y



178.8(2) para **91**), al igual que ocurre con los sustituyentes  $N_3$  y CHO (ángulos de torsión de 178.4(3) para **89**, 177.6(4) para **90**, 176.8(3) para **91**). La estructura de **91** se encuentra además estabilizada por un puente de hidrógeno intramolecular entre los grupos *o*-NH<sub>2</sub> y O=P (distancias N-H...O=P de 2.08 y 2.37(3) Å).

**Tabla 3.1.** Distancias y ángulos de enlace más característicos de los compuestos **89-91**.



Átomos	Distancias de enlace (Å)		
	<b>89</b>	<b>90</b>	<b>91</b>
P1–O1	1.478(1)	1.484(2)	1.492(1)
P1–N1	1.662(2)	1.649(2)	1.653(2)
P1–C7	1.829(2)	1.825(2)	1.800(2)
P1–C13	1.815(2)	1.821(2)	1.809(2)
	Ángulos de enlace (°)		
O1–P1–N1	112.06(7)	113.33(8)	111.97(8)
O1–P1–C7	109.59(8)	113.69(9)	110.08(8)
O1–P1–C13	111.45(8)	109.90(8)	111.59(8)
N1–P1–C7	108.03(8)	106.26(9)	110.82(8)
N1–P1–C13	106.93(8)	108.80(8)	107.08(8)
C7–P1–C13	108.63	104.55	105.03

### 3.2.2 Estrategias para la síntesis de compuestos dirradicalarios a partir de las fosfinamidas 88, 90 y 91

La incorporación directa del radical ATEMPO en anillos aromáticos es conocida y se basa en reacciones de aminación reductora,<sup>29</sup> S<sub>N</sub>Ar<sup>30</sup> y, como se ha descrito en el Capítulo 2, también se ha demostrado la viabilidad de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Cu<sup>I</sup>. Existen además otras alternativas en las que es posible unir el radical mediante un fragmento metileno espaciador entre el portador de TEMPO y el anillo a través de reacciones de aminación reductora<sup>31</sup> y sustitución nucleofílica entre haluros bencílicos y ATEMPO. De estas últimas sin embargo, apenas existen ejemplos y se reportan rendimientos bajos, además de requerir de un mayor número de etapas sintéticas.<sup>32</sup> Para la incorporación de ATEMPO a las fosfinamidas diorto funcionalizadas sintetizadas en el apartado anterior se han planteado tres metodologías diferentes:

---

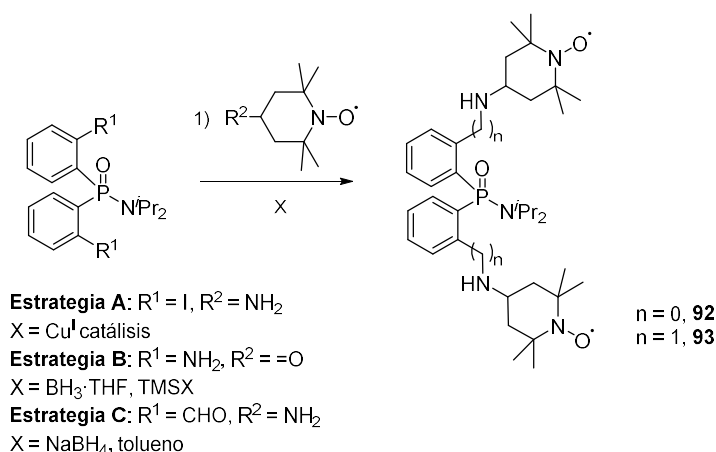
<sup>29</sup> Matsuoka, Y.; Yamato, M.; Yamasaki, T.; Mito, F.; Yamada, K.-I. Rapid and Convenient Detection of Ascorbic Acid Using a Fluorescent Nitroxide Switch. *Free Radical Biol. Med.* **2012**, *53*, 2112-2118.

<sup>30</sup> (a) Kollar, J.; Hrdlovic, P.; Chmela, S. Synthesis and Spectral Characteristics of Substituted 1,8-Naphthalimides: Intramolecular Quenching by Mono-Nitroxides. *J. Photochem. Photobiol., A* **2009**, *204*, 191-199. (b) Yang, T.; Zheng, B.; Liang, H.; Wan, Y.; Du, J.; Xiao, D. A Sensitive and Selective Chemosensor for Ascorbic Acid Based on a Fluorescent Nitroxide Switch. *Talanta* **2015**, *132*, 191-196.

<sup>31</sup> (a) Nakatsuji, S.; Ojima, T.; Akutsu, H.; Yamada, J. Anthracene Derivatives and the Corresponding Dimers with TEMPO Radicals. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 916-921. (b) Zhao, H.; Wu, J.; Meng, X.; Zuo, S.; Wang, W.; Yuan, H.; Lan, M. Novel Piperidine Nitroxide Derivatives: Synthesis, Electrochemical and Antioxidative Evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *45*, 371-376. (c) Liao, W.-C.; Ong, T. -C.; Gajan, D.; Bernada, F.; Sauvée, C.; Yulikov, M.; Pucino, M.; Schowner, R.; Schwarzwälder, M. Buchmeiser, M. R.; Jeschke, G.; Tordo, P.; Ouari, O.; Lesage, A.; Emsley, L.; Copéret, C. Dendritic Polarizing Agents for DNP SENS. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 416-422. (d) Dankoa, M.; Kollára, J.; Cigáňb, M.; Chmelaa, S.; Hrdlovič, P. Synthesis and Spectral Properties of Probes Based on Pyrene and 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-H- or 1-oxyl. *Dyes Pigm.* **2018**, *153*, 189-199.

<sup>32</sup> Liu, M.; Zhou, B.; Zhou, L.; Xie, Z.; Li, S.; Chen, L. Nitroxyl Radical Based Conjugated Microporous Polymers as Heterogeneous Catalysts for Selective Aerobic Alcohol Oxidation. *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 9860-9865.

introducción del fragmento portador de espín de manera directa mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por  $\text{Cu}^{\text{I}}$  entre la fosfinamida **88** y 4-amino-TEMPO (Estrategia A, Esquema 3.8), aminación reductora de la fosfinamida **91** con el radical 4-oxo-TEMPO (Estrategia B) e inserción de los fragmentos radicalarios a través de una reacción de aminación reductora entre la fosfinamida **90** y 4-amino-TEMPO en la que ATEMPO quedará unido al anillo a través de un conector metileno (Estrategia C).



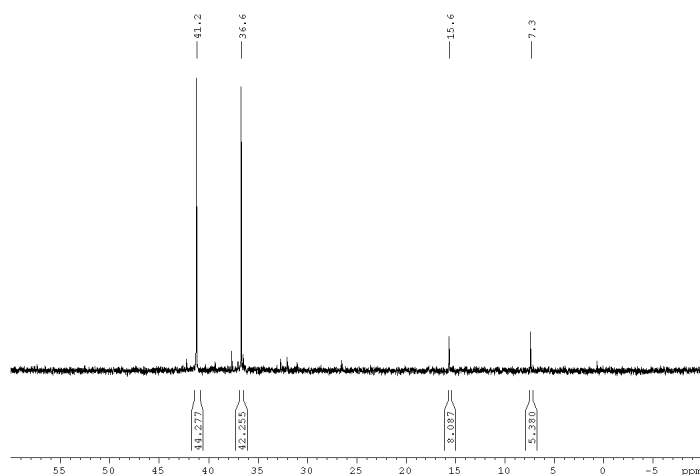
**Esquema 3.8.** Estrategias propuestas para la síntesis de compuestos dirradicalarios fosforados.

### Estrategia A

Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática de arenos *orto*-halofosforados en ausencia de catalizadores de metales de transición solamente están descritas para compuestos fluorados,<sup>33</sup> es por ello que se optó en primer

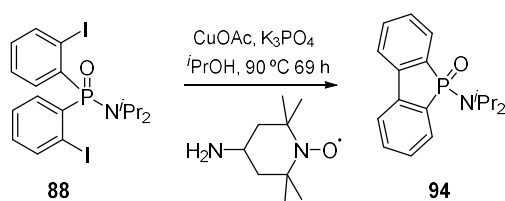
<sup>33</sup> (a) Goryunov, L. I.; Shteingarts, V. D.; Grobe, J.; Krebs, B.; Triller, M. U. Reactions of Polyfluoroarenes with  $\text{Me}_n\text{E-MMe}_3$  Reagents ( $\text{Me}_n\text{E} = \text{Me}_2\text{As}$ ,  $\text{Me}_2\text{P}$ ,  $\text{Me}_2\text{N}$ , and  $\text{MeS}$ ;  $\text{M} = \text{Si}$ ,  $\text{Sn}$ ): Synthesis of Polyfluoroaryl  $\text{Me}_n\text{E}$  Compounds. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 1770-1779. (b) Conroy, K. D.; Piers, W. E.; Parvez, M. Synthesis and Thermal Behavior of Dimethyl Scandium Complexes Featuring Anilido-Phosphinimine Ancillary Ligands. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 834-846.

lugar por la metodología de acoplamiento cruzado desarrollada en el capítulo anterior para la síntesis de fosfinamidas radicalarias P-estereogénicas, al acoplamiento cruzado entre la fosfinamida diortoyodada **88** y 4-amino-TEMPO. El tratamiento de **88** en un exceso de ATEMPO con CuOAc, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e *i*PrOH a 90 °C durante 69 horas, dio lugar a un compuesto mayoritario caracterizado en el espectro de RMN <sup>31</sup>P por una señal a  $\delta_P$  41.2 ppm (44 %, Figura 3.6), junto con un 42 % de **88** que quedó sin reaccionar ( $\delta_P$  36.6 ppm) y dos subproductos minoritarios a  $\delta_P$  15.6 (8 %) y 7.3 (5 %) ppm.



**Figura 3.6.** Espectro de RMN <sup>31</sup>P (121.50 MHz) del crudo correspondiente a la reacción de acoplamiento entre **88** y 4-amino-TEMPO.

La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna permitió identificar el compuesto a  $\delta_P$  41.2 ppm como la molécula **94**, producto de una reacción de acoplamiento intramolecular C-C entre las dos posiciones yodadas de **88** (Esquema 3.9). El pico base en el espectro de HRMS para el compuesto es 300.1519, que coincide con la pérdida de los dos átomos de I en el compuesto **88** (calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NOP: 300.1517). En el espectro de RMN <sup>1</sup>H, la integración de las señales que aparecen en la región aromática coincide con la presencia de dos anillos de benceno orto disustituidos.



**Esquema 3.9.** Reacción de acoplamiento intramolecular de **88**.

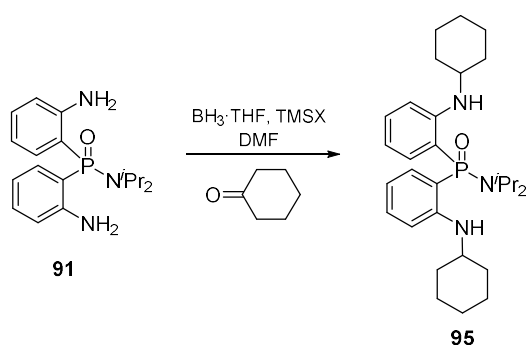
### *Estrategia B*

Ante la imposibilidad de obtener el compuesto dirradicalario **92** mediante la metodología A, se abordó la unión del fragmento TEMPO mediante una reacción de aminación reductora entre la fosfinamida **91** y 4-oxo-TEMPO. En primer lugar, para estudiar la viabilidad del procedimiento, se decidió llevar a cabo la reacción con ciclohexanona por su semejanza estructural con el fragmento portador de espín, su menor coste y la posibilidad de obtener espectros de alta resolución sin necesidad de usar fenilhidracina, que dificulta la observación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ . Para la síntesis de **95** se empleó un procedimiento descrito previamente en la bibliografía para anilinas *o*-sustituidas deficientes en electrones.<sup>34</sup> El proceso de optimización se encuentra recogido en la Tabla 3.2.

La reacción de **91** con ciclohexanona a temperatura ambiente en presencia de TMSCl y empleando  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  como agente reductor durante una hora no arrojó los resultados esperados, recuperándose tras un procesado acuoso con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  el compuesto de partida intacto (entrada 1). Para tratar de mejorar la reactividad, se aumentó la cantidad de ciclohexanona de 2.2 a 3 equivalentes, y se cambió el catalizador TMSCl por TMSOTf. Además, dada la limitada estabilidad del complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , se decidió llevar a cabo la reacción a una temperatura más baja, aumentando también el tiempo de reacción (entrada 2).

<sup>34</sup> Pletz, J.; Berg, B.; Breinbauer, R. A General and Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Electron-Deficient Anilines. *Synthesis* **2016**, *48*, A–Q.

**Tabla 3.2.** Síntesis de **95** por aminación reductora de **91** y ciclohexanona.



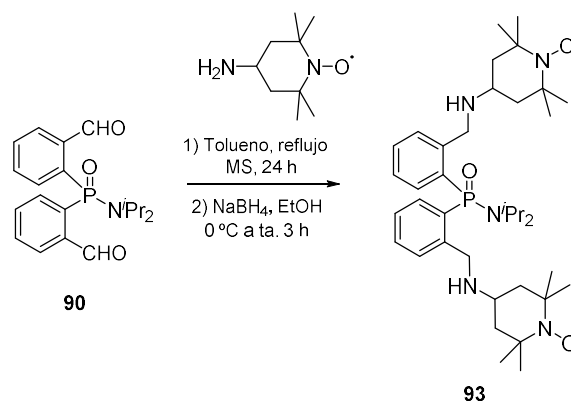
Entrada	Cantidad ciclohexanona (equiv.)	Ác. Lewis	Temperatura (°C)	Tiempo (h)
1	2.2	TMSCl	25	1
2	3	TMSOTf	0	6
3	3	TMSOTf	25	24

Sin embargo, el porcentaje de conversión del compuesto **91** volvió a ser nulo. El incremento de la temperatura de nuevo a 25 °C, junto con un aumento del tiempo de reacción a 24 horas (entrada 3) no mejoró los resultados obtenidos en las pruebas anteriores, por lo que se decidió cambiar de metodología sintética.

### Estrategia C

Al no haber podido obtener el compuesto **92** a través de ninguna de las metodologías anteriores, se decidió pasar a la síntesis del derivado dirradicalario **93**, que incluye un grupo metileno espaciador entre los anillos aromáticos y los fragmentos ATEMPO. Este nuevo grupo permite favorecer la reacción en dos sentidos: emplear como portador del carbonilo el dialdehído **90**, cuya reactividad es superior a la de la cetona presente en 4-oxo-TEMPO, y como portador de -NH<sub>2</sub> 4-amino-TEMPO, donde la nucleofilia de la amina también es superior a la de la

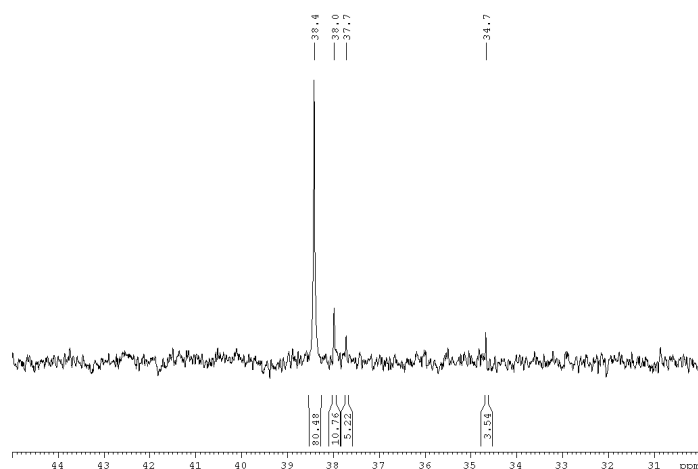
anilina **91**; así como minimizar el impedimento estérico que pudiera producirse entre los grupos isopropilo de la fosfinamida y el portador de espín. Para esta estrategia, se empleó un procedimiento ya descrito:<sup>35</sup> reacción del aldehído **90** con 4-amino-TEMPO en tolueno a reflujo en presencia de tamices moleculares para eliminar el agua generada en la reacción seguida de reducción de la imina con NaBH<sub>4</sub> en EtOH (Esquema 3.10).



**Esquema 3.10.** Síntesis de **93** por aminación reductora de **90**.

Tras una etapa de procesado que consiste en la filtración de la mezcla por celita y posterior eliminación de disolventes, se evaluó el crudo de reacción obtenido mediante RMN. Debido al ensanchamiento de las señales producido por la presencia de radicales libres, las medidas se realizaron en presencia de fenilhidracina para conseguir espectros con la resolución adecuada. El espectro de RMN <sup>31</sup>P muestra una señal claramente mayoritaria (80 %, Figura 3.7) a  $\delta_P$  38.4 ppm junto con otras minoritarias a  $\delta_P$  38.0 ppm (11 %),  $\delta_P$  37.7 ppm (5 %) y  $\delta_P$  34.7 ppm (4 %), siendo esta última correspondiente al compuesto de partida que quedó sin reaccionar.

<sup>35</sup> Casimiro, M.; Guedes, G. P.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Compounds Based on the Diastereoselective Ortho-Lithiation of Phosphinimidic Amides. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 53-66.



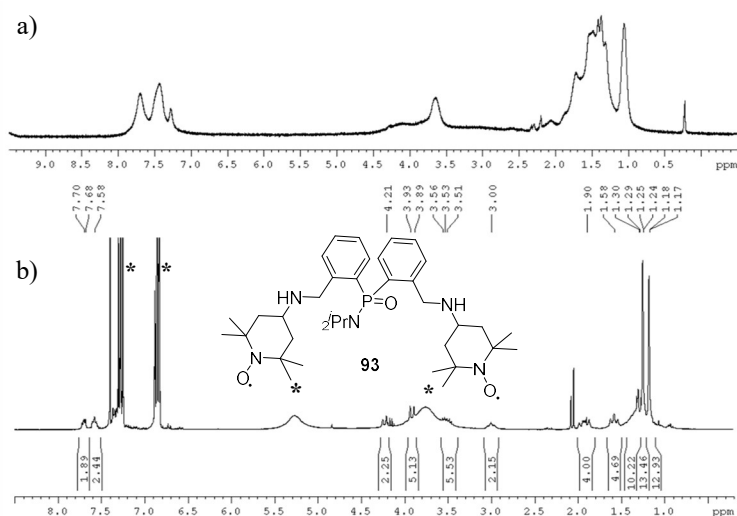
**Figura 3.7.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) en presencia de  $\text{PhNHNH}_2$  del crudo correspondiente a la reacción de aminación reductora entre **90** y 4-amino-TEMPO.

Para tratar de identificar el resto de las señales que aparecen en el espectro, se decidió llevar a cabo una separación cromatográfica, sin embargo, el compuesto mayoritario resultó no ser estable en la gel de sílice. La adición de trietilamina a la mezcla de eluyentes para neutralizar la acidez de la sílice y evitar la formación de enlaces de hidrógeno con el compuesto, permitió recuperar e identificar la señal mayoritaria a  $\delta_P$  38.4 ppm como la del compuesto **93**. El rendimiento aislado fue del 38 %, frente al 80 % de conversión observada, debido probablemente a la elevada afinidad de los radicales nitroxilo con la fase estacionaria.<sup>36</sup> La identificación del compuesto se hizo a través de los espectros de RMN, IR y MS de la fracción que contiene al radical. El espectro de protón (Figura 3.8a) muestra señales anchas características de la presencia de electrones desapareados en la muestra. El espectro obtenido en presencia de  $\text{PhNHNH}_2$  (Figura 3.8b) concuerda con el esperado para el radical **93**: se observan varias señales en la zona 1 - 2 ppm, pertenecientes a los grupos metilo de TEMPO y los

<sup>36</sup> Tamura, N.; Aoyama, T.; Takido, T.; Kodomari, M. Novel [4-Hydroxy-TEMPO + NaCl]/SiO<sub>2</sub> as a Reusable Catalyst for Aerobic Oxidation of Alcohols to Carbonyls. *Synlett*, **2012**, 23, 1397-1407.



grupos isopropilo, junto con dos multipletes característicos de los grupos metileno del anillo de piperidina de TEMPO a  $\delta_H$  1.57 y 1.90 ppm. En la región de 3 - 4.5 ppm aparecen el resto de las señales de los anillos de piperidina, junto con los grupos NH y los espaciadores metileno. Estas señales, al igual que las correspondientes a los anillos aromáticos, se encuentran algo enmascaradas debido a la presencia de un exceso de fenilhidracina en la muestra. El valor de  $[M+H]^+$  que se encontró para el compuesto (668.4663) coincide con el esperado para el ion cuasimolecular de **93** (668.4663).

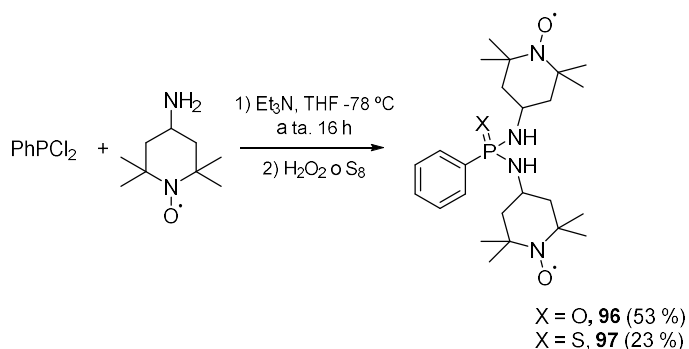


**Figura 3.8.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) correspondiente a la fracción que contiene **93** (a) sin reducir, (b) en presencia de fenilhidracina (\*).

Para tratar de solventar el problema de pérdida de rendimiento en la columna, se intentó purificar el compuesto por precipitación en diferentes disolventes como hexano o Et<sub>2</sub>O, no obstante, estos intentos resultaron ineficaces debido que el compuesto **93** no se presenta físicamente como un sólido, sino como un aceite de elevada viscosidad.

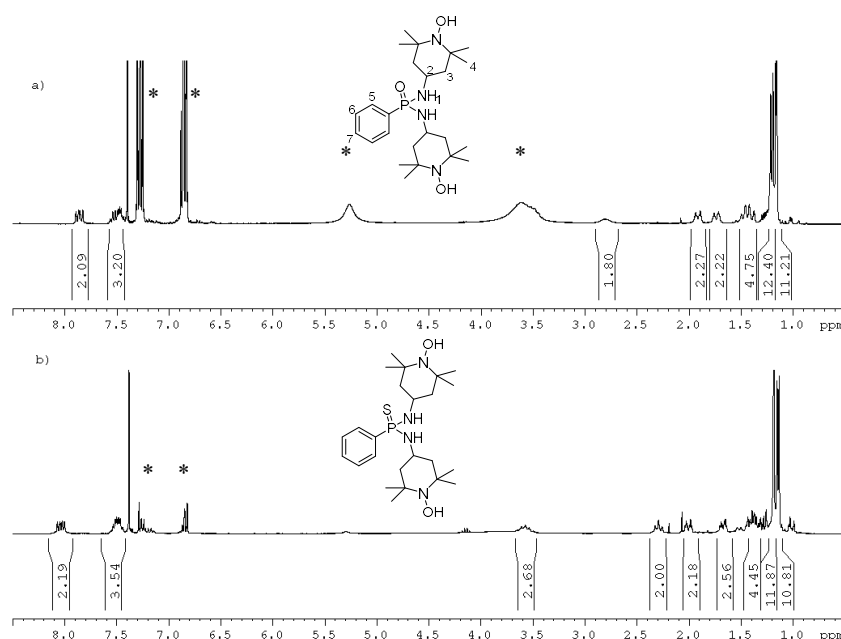
### 3.2 Síntesis de dirradicales basados en fosfonamidas y tiofosfonamidas

La segunda parte de este capítulo consiste en la síntesis de compuestos dirradicalarios derivados de ATEMPO que incluyan como conector un grupo fosfonamida. Una forma sencilla de sintetizar este tipo de sistemas sería extender la metodología de síntesis empleada en la formación de la fosfinamida dppnTEMPO a una fosfonamida que contenga dos unidades del radical. La metodología que se plantea para los dirradicales **96** y **97** es análoga a la de los ligandos **31** y **32** (Esquema 3.1, ver página 83).<sup>1</sup>



**Esquema 3.11.** Síntesis de los compuestos **96** y **97**.

La reacción consiste en la adición lenta de diclorofenil fosfina sobre una disolución de 4-amino-TEMPO y Et<sub>3</sub>N en THF a -78 °C. Tras dejar la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la fosfina resultante se somete a una etapa de oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para **96** y S<sub>8</sub> para **97** (Esquema 3.11). La purificación mediante cristalización en acetato de etilo del crudo de reacción obtenido en la síntesis de **96** (conversión del 61 %), generó cristales aptos para análisis mediante difracción de rayos X con un rendimiento aislado del 53 %. La conversión obtenida para el compuesto **97** fue del 57 %, similar a la observada para **96**, sin embargo, la necesidad de incluir una etapa de purificación cromatográfica para el aislamiento de **97**, hizo que el rendimiento disminuyera hasta el 23 %, debido probablemente a la retención del compuesto radicalario en la gel de sílice usada como fase estacionaria.<sup>36</sup>



**Figura 3.9.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  en presencia de  $\text{PhNHNH}_2$  (\*) de los compuestos reducidos de **96** (a) y **97** (b).

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  en presencia de  $\text{PhNHNH}_2$  de ambos compuestos (Figura 3.9) son análogos: a 1.2-1.3 ppm se aprecian 3 singletes (24H) que se asignan a los metilos de TEMPO. Aparecen además entre 1.5 y 2 ppm diversas señales correspondientes a los protones metilénicos de los anillos de piperidina. En el compuesto **96**, la señal de NH se detecta como un singlete ancho a 2.80 ppm, mientras que en **97** esta señal consiste en un doble doblete a 2.29 ppm. La señal a  $\delta_H$  3.5 ppm (algo enmascarada en el espectro de **96** por las señales de la fenilhidracina) se asigna a H2. La zona aromática tan solo presenta dos señales: un doble doblete cercano a  $\delta_H$  8 ppm que corresponde a los 4 protones en orto a los grupos fosfonamida y tiofosfonamida, y un multiplete de los seis  $\text{CH}_{\text{Ar}}$  restantes de la molécula (H6 y H7). La cristalización de la fracción de la columna que contiene **97** en acetato de etilo, proporcionó cristales adecuados para medidas de difracción de rayos X para el estudio de su estructura en fase sólida. Los compuestos **96** y **97** cristalizan en los grupos espaciales  $P2_1/n$  y  $P2_1/c$ , respectivamente, del sistema monoclinico. Las distancias y ángulos de

enlace más característicos se encuentran recogidos en la Tabla 3.3. La estructura molecular de ambos productos es similar, exceptuando el heteroátomo unido al fósforo. En los fragmentos TEMPO, las distancias de enlace N–O· son de 1.291(2) Å para **96** y 1.285(2) Å en **97**, ambas se encuentran en el intervalo de distancias observadas en sistemas similares.<sup>37</sup> En los dos compuestos, los anillos de piperidina de TEMPO adoptan la conformación de silla habitual en este tipo de radicales.<sup>2,38</sup> Las distancias de enlace P=O (1.481(1) Å) y P=S (1.951(7) Å) concuerdan con las descritas en la literatura para este tipo de agrupaciones.<sup>39</sup> En ambos compuestos, el fósforo adopta una geometría tetraédrica distorsionada con ángulos de enlace en el intervalo de 102.16(6)–117.64(6)° para **96** y 101.80(8)–

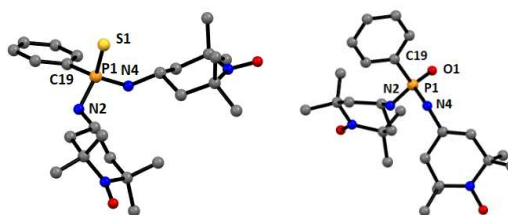
<sup>37</sup> (a) Shibaeva, R. N. Structure of Organic Paramagnetic Nitroxyl Radicals. *J. Struct. Chem.* **1975**, *16*, 318-332. (b) Bordeaux, D.; Lajzėrowicz, J. Structure Cristalline Du Tétraméthyl-2,2,6,6 (hydroxyimino)-4 pipéridine oxyl-1. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1977**, *33*, 1837-1840. (c) Fujiwara, H.; Fujiwara, E.; Kobayashi, H. Synthesis, Structures and Physical Properties of the Cation Radical Salts Based on Tempo Radical Containing Electron Donors. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2002**, *380*, 269-275. (d) Türkyilmaz, F.; Kehr, G.; Li, J.; Daniliuc, C. G.; Tesch, M.; Studer, A.; Erker, G. Selective N,O-Addition of the TEMPO Radical to Conjugated Boryldienes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1470-1473. (e) Percino, M. J.; Cerón, M.; Soriano-Moro, G.; Pacheco, J. A.; Castro, M. E.; Chapela, V. M.; Bonilla-Cruz, J.; Saldivar-Guerra, E. 2,2,6,6-Tetramethyl-1-oxopiperidinetribromide and Two Forms of 1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinium Bromide Salt: Syntheses, Crystal Structures and Theoretical Calculations *J. Mol. Struct.* **2016**, *1103*, 254-264. (f) Ionita, G.; Madalan, A. M.; Ariciu, A. M.; Medvedovici, A.; Ionita, P. Synthesis of Novel TEMPO Stable Free (Poly)Radical Derivatives and their Host–Guest Interaction with Cucurbit[6]uril. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 503-511.

<sup>38</sup> Bückler, D. Sickinger, A.; Ruiz-Perez, J. D.; Oestringer, M.; Mecking, S.; Drescher, M. Direct Observation of Chain Lengths and Conformations in Oligofluorene Distributions from Controlled Polymerization by Double Electron–Electron Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1952-1956.

<sup>39</sup> Fosfonamidas: Murugavel, R.; Pothiraja, R. Synthesis, Spectral Characterization and Crystal Structures of Organophosphonic Diamides: Pyramidal Nitrogen Centers and Hydrogen Bonding in [PhP(O)(NH<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>], [PhP(O)(NHDipp)<sub>2</sub>] (Dipp = 2,6-IPr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) and [<sup>t</sup>BuP(O)(NH<sup>t</sup>Pr)<sub>2</sub>]. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 968-974. Tiofosfonamidas: (a) Přihoda, J.; Kučera, F.; Novotný, D.; Marek, J. On the Reaction of Trichloromethylphosphonothioic Acid with Tertbutylamine and Hexamethyldisilazane. *Main Group Chem.*, **1997**, *2*, 79-84. (b) Illa, O.; Gornitzka, H.; Branchadell, V.; Baceiredo, A.; Bertrand, G.; Ortuño, R. M. Reactions of a Stable (Phosphanyl)(silyl)carbene with Aliphatic Aldehydes: [2+1] versus [2+2] Addition to a Carbonyl Group. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *16*, 3147-3152.

114.26(6)° para **97**. Estos datos indican que la desviación respecto a la geometría ideal es algo superior en **96**.

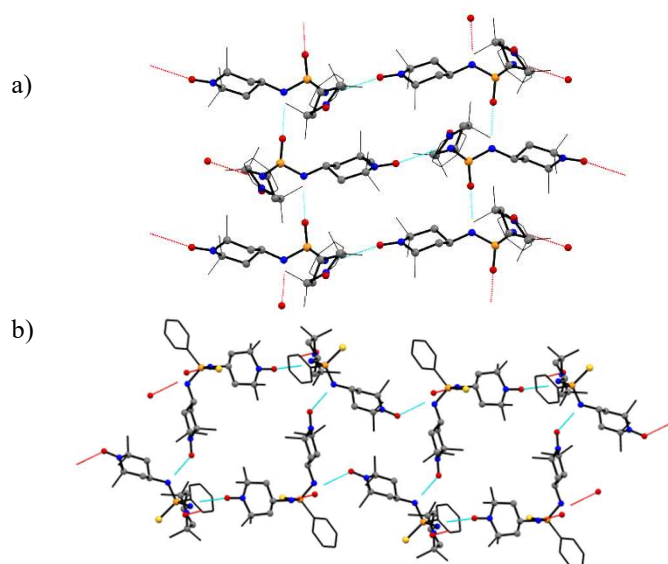
**Tabla 3.3.** Distancias y ángulos de enlace más característicos de los compuestos **96** y **97**.



Átomos	Distancias de enlace (Å)	
	<b>96</b> (X = O)	<b>97</b> (X = S)
P1–X	1.481(1)	1.951(7)
P1–N2	1.620(1)	1.653(2)
P1–N4	1.650(1)	1.640(1)
P1–C19	1.802(1)	1.811(2)
	Ángulos de enlace (°)	
N2–P1–N4	102.90(6)	109.36(8)
N2–P1–C19	111.00(7)	101.80(8)
C19–P1–N4	102.16(6)	106.42(8)
N4–P1–X	117.64(6)	111.52(6)
N2–P1–X	111.67(6)	112.87(6)
C19–P1–X	110.88(6)	114.26(6)

El cambio del heteroátomo unido a fósforo induce una modificación drástica en la estructura supramolecular de cada uno de los compuestos. En el ligando **96**, la interacción intermolecular generada por un enlace de hidrógeno entre uno de los grupo N–O· y un grupo amino de fosfonamida (N–O···H–N4, 2.66(2) Å) da lugar a la formación de capas que se unen entre sí mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos P=O y el otro NH de TEMPO (P=O···H–N2, 1.95(2) Å, Figura 3.10a). Esta estructura supramolecular bidimensional se

encuentra estabilizada además por interacciones de hidrógeno entre el radical restante y un H fenílico, además de otras interacciones débiles de tipo  $C\cdots H$  (distancia promedio 2.851 Å) y  $H\cdots H$  (distancia promedio 2.361 Å) en las que también intervienen los protones metílicos de TEMPO. La distancia intermolecular más corta entre centros paramagnéticos es de 4.981(2) Å.



**Figura 3.10.** Detalles del empaquetamiento cristalino de los compuesto **96** (a) y **97** (b) donde se muestran los sistemas supramoleculares que se generan y los enlaces de hidrógeno  $NH\cdots O-N$  y  $NH\cdots O=P$ . Los átomos de H se han omitido por claridad.

El compuesto **97** presenta un ordenamiento espacial en forma de cadenas monodimensionales como consecuencia de los enlaces de hidrógeno existentes entre cada uno de los NH de la agrupación fosfonamida con dos fragmentos nitroxilo que provienen de dos unidades de ligando diferentes (distancias de enlace  $N-O\cdots H-N4$  de 2.110(2) Å y  $N-O\cdots H-N2$  de 2.418(2) Å), generando además estructuras en forma de cuadrado en las que los vértices se encuentran ocupados por los átomos de fósforo de cuatro moléculas diferentes (Figura 3.10b). La estructura se estabiliza además por otras interacciones débiles de tipo

H···H (distancia promedio 2.366 Å). La distancia intermolecular más corta entre grupos nitroxilo es de 4.449 Å, algo inferior a la encontrada en **96**.

### 3.3 Síntesis de complejos basados en la coordinación de dirradicales con metales paramagnéticos

Para la síntesis de nuevos materiales moleculares magnéticos y multifuncionales, se trató de coordinar los compuestos dirradicalarios obtenidos con sales de metales de transición y de transición interna. Sin embargo, debido a la consistencia viscosa de **93**, que dificulta su manejo, se decidió emplear para este cometido únicamente los compuestos **96** y **97**. Así, se han sintetizado seis complejos por coordinación del ligando **96** con los metales Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup>, Nd<sup>III</sup>, Eu<sup>III</sup>, Gd<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup>. Todos los intentos de coordinar el ligando **97** a los mismos metales resultaron ineficaces.

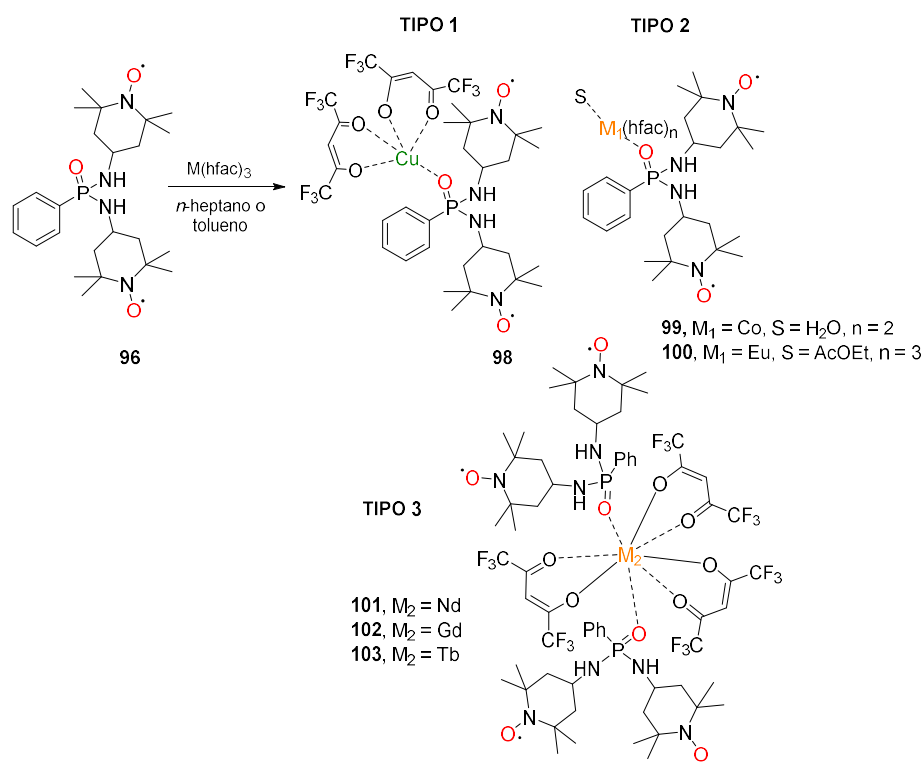
Para la síntesis de dichos complejos se empleó el mismo procedimiento que se describe en bibliografía para la preparación de compuestos de coordinación basados en el radical dpnTEMPO (**31**).<sup>1</sup> De manera general, sobre una disolución de la correspondiente sal de M(hfac)<sub>n</sub>·xH<sub>2</sub>O (M = Cu o Co, n = 2; M = Nd, Eu, Gd o Tb, n = 3) en tolueno para **98** y *n*-heptano para **99** - **103** a ebullición, se añade el radical **96** disuelto en la mínima cantidad de CHCl<sub>3</sub>. La mezcla se mantiene a ebullición durante 5 minutos y a continuación se añade acetato de etilo para disolver el precipitado que se ha formado. En todos los casos, se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos X por evaporación lenta de la disolución madre. Los seis complejos obtenidos se pueden agrupar en tres tipologías diferentes (Figura 3.12):

**Tipo 1:** estructura mononuclear formada por una unidad del ligando coordinada a través del grupo P=O a una unidad de M(hfac)<sub>2</sub>. En este grupo se incluye únicamente el complejo de Cu **98**.

**Tipo 2:** estructura mononuclear constituida por una unidad del ligando coordinada a través del grupo P=O a una unidad de M(hfac)<sub>n</sub> en la que la esfera

de coordinación del metal se completa con una molécula de disolvente. En este grupo se incluyen los complejos de Co **99** y Eu **100**.

**Tipo 3:** estructura mononuclear integrada por dos unidades del ligando coordinadas a través del grupo P=O a una unidad de  $M(\text{hfac})_3$ . En este grupo se incluyen los complejos de Nd **101**, Gd **102** y Tb **103**.



**Esquema 3.12.** Representación gráfica de la estructura de los complejos **98-103**.

Los resultados muestran que la coordinación solo se produce por el átomo de oxígeno del grupo P=O, cuya capacidad de unión a todo tipo de metales es bien conocida.<sup>40</sup> Igualmente conocida es la menor tendencia a la coordinación del

<sup>40</sup> (a) Sainz-Gonzalo, F. J.; Casimiro, M.; Popovici, C.; Rodríguez-Diéguez, A.; Fernández-Sánchez, J. F.; Fernández, I.; López-Ortiz, F.; Fernández-Gutiérrez, A. Development of Polymeric Sensing Films Based on a Tridentate Bis(Phosphinic Amide)-



grupo P=S con cationes metálicos de la primera serie de transición y lantánidos, que generalmente requiere la presencia de un átomo duro adicional en el ligando para favorecer la coordinación.<sup>41</sup> Sin embargo, no es sencillo encontrar razones que permitan comprender la nula coordinación del radical a los diferentes cationes metálicos utilizados. Una de las posibles causas es que el acetato de etilo utilizado como cosolvente en la reacción compita con los grupos nitroxilo (débilmente coordinantes) por la coordinación al metal, tal como se comprueba al observar la estructura de **100**, en la que el disolvente aparece coordinado al metal. Para tratar de evitar este inconveniente, se intentó llevar a cabo la síntesis cambiando el cosolvente coordinante AcOEt por otros de naturaleza no coordinante, como DCM, CHCl<sub>3</sub>, tolueno y metil *tert*-butiléter (MTBE), sin embargo, con ninguno de ellos se consiguió obtener cristales que nos permitieran dilucidar la estructura del compuesto obtenido.

---

Phosphine Oxide for Detecting Europium(III) in Water. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6735-6748. (b) del Águila-Sánchez, M. A.; Navarro, Y.; García-López, J.; Guedes, G. P.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Diarylphosphinic Amides by Directed Lithiation: Transformation into Tertiary Phosphine Oxides via Methanolysis, Aryne Chemistry and Complexation Behaviour Toward Zinc(II). *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2008-2022. (c) Jia, X.; Zhang, X.; Gong, D. 1,2 Enriched Polymerization of Isoprene by Cobalt Complex Carrying Aminophosphory Fused (PN<sup>3</sup>) Ligand. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2018**, *56*, 2286-2293. (d) Norre, M. S.; Gao, C.; Dey, S.; Gupta, S. K.; Borah, A.; Murugavel, R.; Rajaraman, G.; Overgaard, J.; High-Pressure Crystallographic and Magnetic Studies of Pseudo-*D*<sub>5h</sub> Symmetric Dy(III) and Ho(III) Single-Molecule Magnets. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 717-729.

<sup>41</sup> (a) Deeg, A.; W. Kuchen, W.; Langschd, D.; Momz, W.; Peters, W.; Wunderlic, H. Nickel(II)- und Cobalt(II)-Thiophosphinsäure-N-Organylamidato-Chelate [R<sub>2</sub>P(S)NR']<sub>2</sub>M: Magnetische Eigenschaften und Kristallstrukturen. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1991**, *606*, 119-132. (b) Kuchen, W.; Peters, W.; Sunkeler, M.; Wiskemann, R.; Wunderlich, H. Monomere Komplexe NiL mit vierzähligen Liganden [R<sub>2</sub>P(S)N-R'-NP(S)R<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> (= L). *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, *624*, 1956-1964. (c) Batsanov, A. S.; Churakov, A.V.; Easson, M. A. M.; Govenlock, L. J.; Howard, J. A. K.; Moloney, J. M.; Parker, D. Dimethylthiophosphoryl Hydrazone Ligands and their Copper Complexes: Crystal Structures and Analysis of their Solution Complexation Behaviour by Electrospray Mass Spectrometry. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 323-329. (d) Oztopcu, O.; Mereiter, K.; Puchberger, M.; Kirchner, K. A. Tri- and Tetracoordinate Copper(I) Complexes Bearing Bidentate Soft/Hard SN and Sen Ligands Based on 2-Aminopyridine. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7008-7021.

### 3.3.1 Descripción de la estructura cristalina de los complejos

#### *Tipo 1*

El compuesto **98** cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $C2/c$  y su estructura molecular se muestra en la Figura 3.11. Las distancias y ángulos de enlace más característicos se recogen en la Tabla 3.4. La estructura cristalina consiste en una molécula de ligando unida a una unidad de  $\text{Cu}(\text{hfac})_2$  a través del grupo  $\text{P}=\text{O}$ . El ion metálico se encuentra pentacoordinado a 4 oxígenos procedentes de hfac (O4, O5, O6 y O7) y del grupo  $\text{P}=\text{O}$  del ligando (O3), generando una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada en la que los oxígenos de hfac forman el plano basal y la posición apical está ocupada por el ligando. Las distancias de enlace en el plano están en el intervalo de 1.945(3)–1.966(3) Å y es algo superior en el enlace  $\text{Cu}-\text{O3}$  (2.118(3) Å), al igual que ocurre en otros complejos similares descritos en bibliografía.<sup>42</sup> La distancia de enlace  $\text{P}=\text{O}$  es de 1.488(2) Å, muy similar a la que se encuentra para el ligando de 1.481(1) Å, lo que indica que la coordinación al metal no afecta de manera notoria al enlace. Este comportamiento particular se ha encontrado también en otros complejos de fosfinamidas y óxidos de fosfina con  $\text{Cu}(\text{hfac})_2$  relacionados.<sup>1,43</sup> En este compuesto, los dos grupos  $\text{N}-\text{O}\cdot$  de los fragmentos TEMPO están libres de coordinación y sus distancias de enlace son similares también a las observadas para el ligando y otros derivados de TEMPO.<sup>44</sup> El empaquetamiento cristalino se estabiliza mediante interacciones intermoleculares

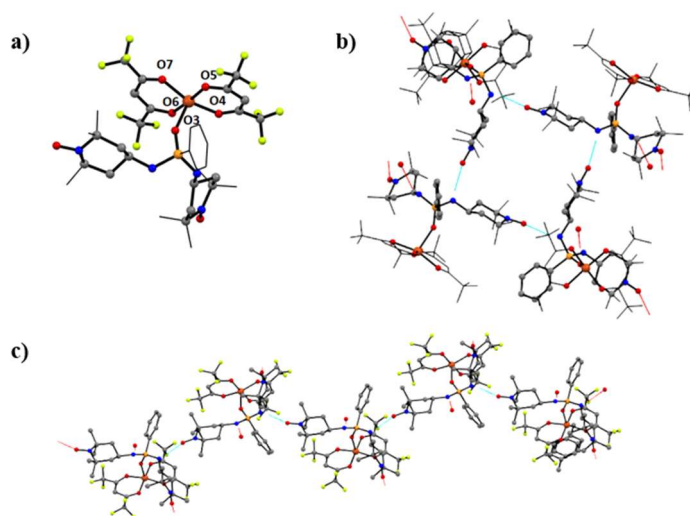
---

<sup>42</sup> Guedes, G. P.; Zorzanelli, R. G.; Comerlato, N. M.; Speziali, N. L.; Santos-Jr., S.; Vaz, M. G. F. Two Copper(II)-Nitronyl Nitroxide Radical Dimers with a Bulky  $\beta$ -Diketonate: Synthesis, Structure and Magnetic Behavior. *Inorg. Chem. Commun.* **2012**, *23*, 59-62.

<sup>43</sup> Voinov, M. A.; Shevelev, T. G.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Pervukhina, N. V.; Burdukov, A. B.; Grigorev, I. A.  $\alpha$ -Organoelement Nitrones: Synthesis, Properties, and IR and <sup>13</sup>C NMR Spectral and X-ray Structural Characterization. *Organometallics* **2007**, *26*, 1607-1615.

<sup>44</sup> Iwasaki, F.; Yoshikawa, J. H.; Yamamoto, H.; Takada, K.; Kannari, E.; Yasui, M.; Ishida, T.; Nogami, T. TEMPO Radicals Showing Magnetic Interactions. II. 4-(Benzylideneamino)-TEMPO and Related Compounds. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1999**, *55*, 1057-1067.

de tipo puente de hidrógeno  $O\cdots H-N$  (distancia media 2.329 Å) y de tipo  $C\cdots F$  (3.080 Å),  $H\cdots H$  (2.243 Å) y  $F\cdots F$  (distancia media 2.868 Å). La estructura supramolecular se ordena en forma de cadenas en zigzag que se unen de manera similar a la observada en el ligando **97**, en la que los puentes de hidrógeno entre los grupos NH del ligando con los fragmentos N–O $\cdot$  de otras unidades de complejo, dan lugar a una estructura en forma de cuadrado en la que los núcleos metálicos quedan proyectados hacia el exterior. La distancia más corta entre centros paramagnéticos es 6.320(4) Å entre grupos nitroxilo, seguida de una distancia de 6.622(3) Å para  $Cu\cdots O-N$  y 7.048(9) Å entre centros metálicos.

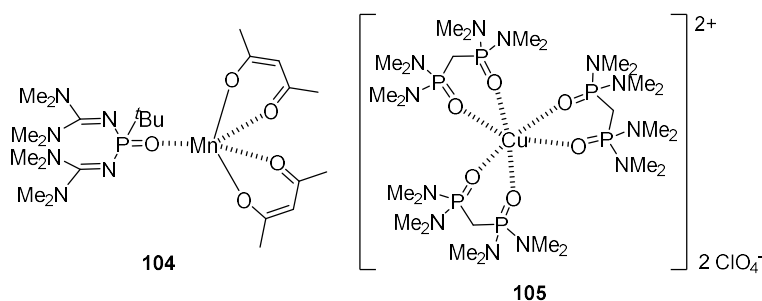


**Figura 3.11.** (a) Estructura molecular del compuesto **98**. (b) Detalles del empaquetamiento cristalino donde se muestra la interacción entre cadenas y los puentes de H formados entre las unidades de ligando. (c) Estructura de cadena en zigzag. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

**Tabla 3.4.** Selección de distancias (Å) y ángulos de enlace (°) de los complejos **98-100**.

Átomos	98	Átomos	99	Átomos	100
Cu1-O3	2.118(3)	Co1-O3	1.974(5)	O0G-Eu	2.406
Cu1-O4	1.966(3)	Co1-O6	2.080(7)	O0C-Eu	2.391
Cu1-O7	1.962(3)	Co1-O7	2.079(7)	O05-Eu	2.271
Cu1-O5	1.945(3)	Co1-O8	2.110(6)	O0L-Eu	2.406
Cu1-O6	1.944(3)	Co1-O4	2.080(8)	O0J-Eu	2.369
P1-O3	1.488(3)	Co1-O5	2.061(7)	O0M-Eu	2.426
P1-N3	1.626(3)	P1-O3	1.482(6)	O13-Eu	2.403
P1-C19	1.797(4)	P1-N2	1.614(7)	O07-Eu	2.413
P1-N4	1.641(3)	P1-C19	1.794(9)	P04-O05	1.493
		P1-N4	1.630(6)	P04-C10	1.786
O4-Cu1-O3	103.77(11)	O3-Co1-O6	92.8(2)	P04-O0E	1.618
O7-Cu1-O3	94.52(11)	O3-Co1-O7	91.1(2)	P04-O0I	1.634
O7-Cu1-O4	161.69(11)	O3-Co1-O8	91.3(2)	O0J-Eu-O0M	73.59
O5-Cu1-O3	94.24(11)	O3-Co1-O4	92.7(2)	O0J-Eu-O013	85.58
O5-Cu1-O4	92.15(11)	O3-Co1-O5	179.0(2)	O0J-Eu-O0G	69.61
O5-Cu1-O7	85.57(11)	O6-Co1-O8	173.9(3)	O0J-Eu-O0C	148.09
O6-Cu1-O3	90.80(11)	O7-Co1-O6	87.5(3)	O0M-Eu-O013	68.08
O6-Cu1-O4	88.02(11)	O7-Co1-O8	87.9(3)	O0M-Eu-O0G	132.02
O6-Cu1-O7	92.63(11)	O7-Co1-O4	175.8(3)	O0M-Eu-O0C	75.88
O6-Cu1-O5	174.76(12)	O4-Co1-O6	94.2(3)	O013-Eu-O0G	79.29
O3-P1-N3	118.68(16)	O4-Co1-O8	90.1(3)	O013-Eu-O0C	91.57
O3-P1-C19	110.18(16)	O5-Co1-O6	88.2(2)	O0G-Eu-O0C	140.95
O3-P1-N4	107.27(14)	O5-Co1-O7	89.0(3)	O05-Eu-O0L	74.56
N3-P1-C19	102.97(15)	O5-Co1-O8	87.7(2)	O05-Eu-O0J	109.15
N3-P1-N4	103.70(15)	O5-Co1-O4	87.1(3)	O05-Eu-O0M	142.85
N4-P1-C19	114.16(17)	O3-P1-N2	109.7(3)	O05-Eu-O0C	89.88
P1-O3-Cu1	151.58(16)	O3-P1-C19	109.2(4)	O05-Eu-O0G	79.42
		O3-P1-N4	118.2(3)	O05-Eu-O013	147.72
		N2-P1-C19	111.8(4)	O0L-Eu-O0J	73.97
		N2-P1-N4	104.1(3)	O0L-Eu-O0M	70.75
		N4-P1-C19	103.8(4)	O0L-Eu-O013	137.72
		P1-O3-Co1	164.7(4)	O0L-Eu-O0G	124.39
				O0L-Eu-O0C	87.47

El compuesto **98** constituye el primer ejemplo de un complejo de cobre derivado de fosfonamida con una geometría de pirámide de base cuadrada alrededor del metal. Una estructura similar se ha encontrado en el complejo de manganeso **104**,<sup>45</sup> en el que el ligando se une al átomo metálico únicamente a través del grupo P=O. La geometría plano-cuadrada en este complejo se completa por coordinación a dos unidades de acetilacetonato (acac) (Esquema 3.13). El único ejemplo que se conoce hasta la fecha de complejos de Cu derivados de fosfonamida es el compuesto **105**,<sup>46</sup> que posee una estructura totalmente diferente a **98**, en la que el centro metálico adopta una geometría octaédrica por coordinación a 6 átomos de O de 3 unidades de un ligando bis(fosfonamida).



Esquema 3.13. Estructuras de los complejos **104** y **105**.

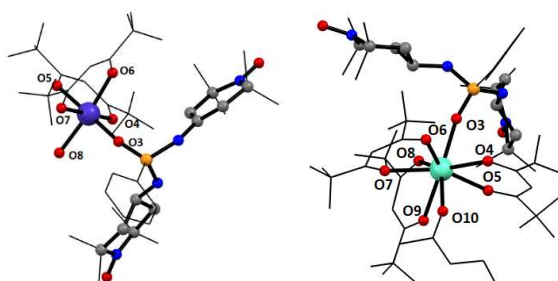
### Tipo 2

El complejo de cobalto **99** cristaliza en el grupo espacial *P1* del sistema triclinico, mientras que el complejo de europio **100** lo hace en el grupo *P2<sub>1</sub>/c* del sistema monoclinico. Las distancias y ángulos de enlace más característicos de ambos compuestos se han resumido en la Tabla 3.4. En el compuesto **99**, el átomo

<sup>45</sup> Ibiinchenberg, J.; Thonnessen, H.; Jones, P. G.; Schmutzle, R. *N',N',N'',N''*-Tetramethylguanidine-Substituted Phosphoryl Compounds as Ligands in Transition Metal Chemistry - Unusual Modes of Coordination. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1825-1832.

<sup>46</sup> Miller, P. T.; Lenhert, P. G.; Joesten, M. D. The Crystal and Molecular Structure of Tris(octamethylmethylenediphosphonic diamide)copper(II) Perchlorate. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2221-2227.

de cobalto se coordina a dos unidades de hfac, el grupo P=O de una unidad de **96** y una molécula de agua, dando lugar a una geometría octaédrica distorsionada en la que las distancias de enlace  $M \cdots O$  son ligeramente superiores a las encontradas para el compuesto **96** (Figura 3.12). Los ángulos de enlace muestran pequeñas variaciones respecto a la idealidad, con valores entre 87.5(3) y 94.3(3)°. En el complejo de Eu **100**, el mayor tamaño del metal permite la unión a 9 átomos de oxígeno que provienen de 3 hfac, el grupo P=O de una unidad de ligando y el grupo C=O de una molécula de acetato de etilo. Las distancias de enlace  $Eu-O_{\text{hfac}}$  y  $Eu-O_{\text{AcOEt}}$  varían entre 2.369 y 2.426 Å, mientras que la distancia  $Eu \cdots O=P$  es menor (2.271 Å). Este comportamiento es similar al que se observa en otros complejos de Eu de derivados de fosforamida descritos en la literatura.<sup>47</sup>



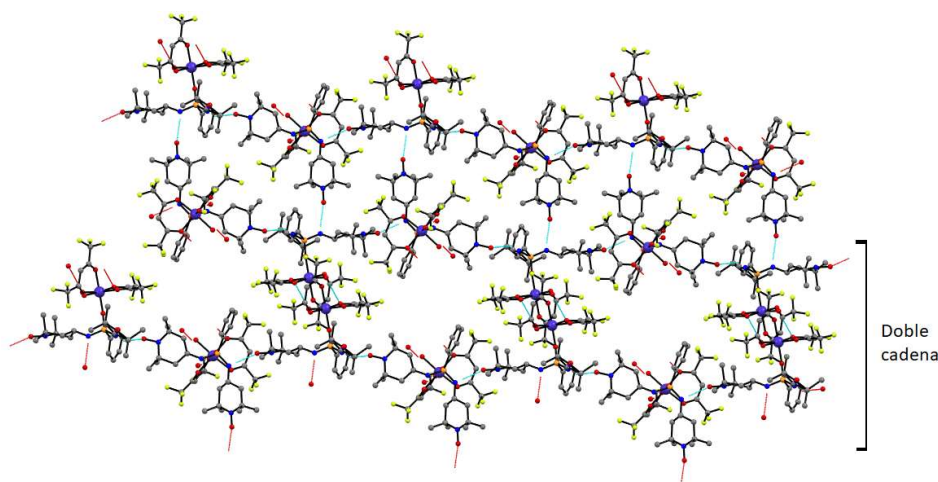
**Figura 3.12.** Estructura monomérica de los compuestos **99** y **100**. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

En los dos complejos, los grupos nitroxilo quedan sin coordinar al metal e intervienen de forma determinante en la formación de la estructura supramolecular. La distancia intermolecular entre núcleos metálicos es mucho más pequeña en **99** que en **100** (5.076(2) frente a 8.915 Å), al contrario de lo

<sup>47</sup> (a) Zhang, J.; Qian, J.; Cao, Y.; Zhang, C. Catena-Poly[[tetrakis(hexamethylphosphoramidate- $\kappa$ O)bis(nitrato- $\kappa$ 2O,O')europium(III)] [silver(I)-di- $\mu$ -sulfido-tungstate(VI)(Ag—W)-di- $\mu$ -sulfido]]. *Acta Crystallogr. E* **2007**, *63*, m2386-m2387. (b) Bukvetsky, B. V.; Mirochnik, A. G.; Zhikhareva, P. A.; Karasev, V. E. Crystal Structure and Triboluminescence of Centrosymmetric Complex [Eu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(HMPA)<sub>3</sub>]. *J. Struct. Chem.* **2010**, *51*, 1164-1169.

observado entre grupos nitroxilo ( $6.05(2)$  Å para **99** y  $5.418$  Å para **100**). Las distancias  $M\cdots O-N$  son  $5.83(1)$  Å en **99** y  $6.847$  Å en **100**.

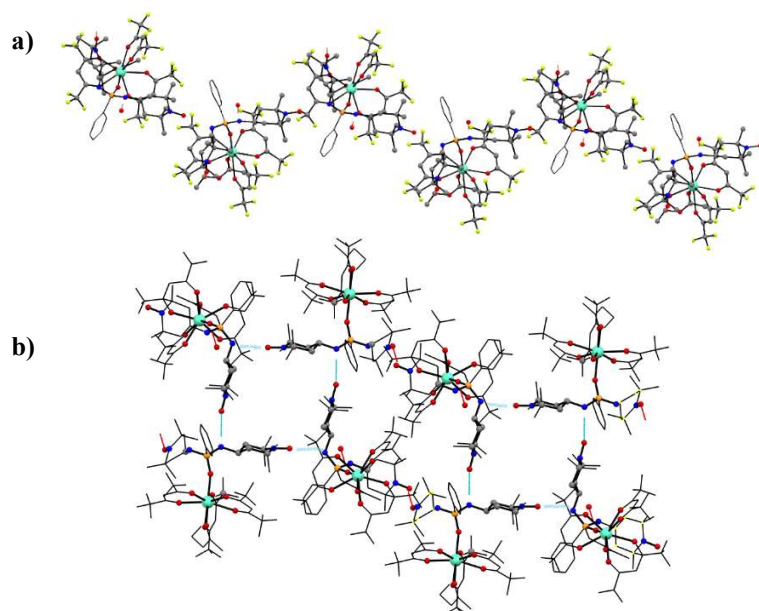
En cuanto al empaquetamiento cristalino, los dos compuestos presentan una estructura base similar entre sí y con el complejo **98**, consistente en cadenas monodimensionales que se unen mediante puentes de hidrógeno entre los grupos NH de fosfonamida del ligando y uno de los fragmentos TEMPO, generando una estructura de tipo cuadrada en la que los centros metálicos quedan proyectados hacia afuera. Las moléculas de disolvente presentes en cada una de las estructuras son las que determinan la ordenación espacial del resto de la estructura. En el complejo **99**, existe un enlace de hidrógeno entre la molécula de agua y uno de los O de hfac de una unidad asimétrica adyacente, que da lugar a una estructura supramolecular en forma de doble cadena en la que los centros metálicos se disponen de manera enfrentada y quedan próximos entre sí (Figura 3.13).



**Figura 3.13.** Empaquetamiento cristalino de **99** en el que se muestran los enlaces de hidrógeno. Los átomos de H se han omitido por claridad.

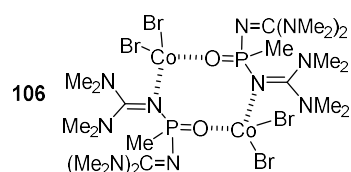
En el compuesto **100** se originan cadenas monodimensionales en zigzag que están estabilizadas por interacciones de tipo  $C-H\cdots F$  entre un  $CH_3$  de acetato de etilo y uno de los átomos de flúor de hfac (distancia de  $2.667$  Å), además de

otros contactos cortos  $N\cdots O$  y  $C-H\cdots O$  (intervalo de distancias 2.874–2.991 Å y 2.295–2.655 Å, respectivamente, Figura 3.14).



**Figura 3.14.** Empaquetamiento cristalino de **100** en el que se muestran los enlaces de hidrógeno. (a) Cadena en zigzag. (b) Interacciones entre cadenas. Los átomos de H se han omitido por claridad.

No existen precedentes de complejos mononucleares de Co con grupos fosfonamida, tan solo se ha encontrado un ejemplo particular en el que uno de los grupos imina presentes en el ligando fosforado participa en la coordinación al metal proporcionando la estructura dinuclear cíclica **106** (Figura 3.15).<sup>45</sup> El compuesto **100** constituye el primer ejemplo de un complejo de Eu derivado de fosfonamida.



**Figura 3.15.** Complejo de Co **106**.

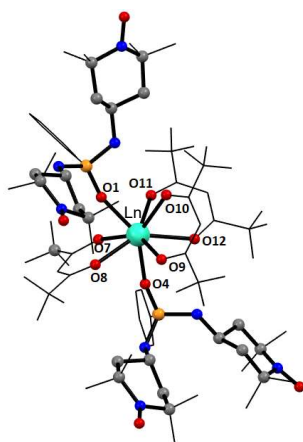


### Tipo 3

El compuesto **101** (Nd) cristaliza en el grupo espacial *Aba2*, mientras que **102** (Gd) y **103** (Tb) lo hacen en el *P2<sub>1</sub>/n*. Las distancias y ángulos de enlace más característicos se resumen en la Tabla 3.5. Todos ellos son isoestructurales y su estructura molecular (Figura 3.16) consiste en un átomo de lantánido coordinado a 6 átomos de oxígeno procedentes de 3 hfac (O7-O12) y dos unidades de **96** a través del grupo P=O (O1 y O1' para **101** y O1 y O4 para **102** y **103**), (Nd–O1 2.352 Å; Gd–O1 2.296, Gd–O4 2.325 Å; Tb–O1 2.272(2), Tb–O4 2.270(2) Å). Las distancias de enlace Ln···O<sub>hfac</sub> son las típicas que se encuentran en otros compuestos similares.<sup>3,48</sup> Estas distancias son ligeramente más cortas en el complejo de Tb por el menor radio iónico del metal comparado con Gd<sup>III</sup> y Nd<sup>III</sup>. El compuesto **101** presenta una geometría D4d (antiprisma cuadrado) distorsionada alrededor del metal, diferente a la de **106**, que se define como prisma trigonal biaumentado J50 (C2v). Las distancias de enlace P=O en los compuestos **101** y **103** son ligeramente superiores a las del ligando libre debido a la coordinación con el metal, mientras que en **102** la coordinación al metal no induce cambios en dicha distancia de enlace, al igual que se observa en **98**. En los tres compuestos, las distancias más cortas Ln···Ln son 13.127 Å para **101**, 10.177 Å en **102** y 9.989(7) Å en **103**.

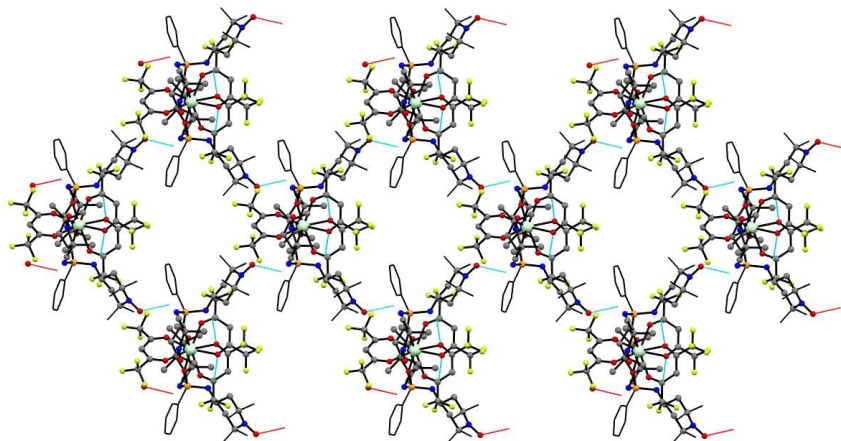
La ordenación espacial de cada una de las unidades monoméricas de los complejos proporciona una estructura supramolecular generada por interacciones de puente de hidrógeno N–O···H–N (distancias 2.398 Å en **101**, 2.248 Å en **102** y 1.983–2.050 Å en **103**). En los compuestos **102** y **103** se dan además interacciones entre oxígenos de hfac y los NH de fosfinamida C–O···H–N (distancias 2.241–2.608 Å en **102** y 2.373–2.502 Å en **103**) y también enlaces de hidrógeno N–O···H–C (distancias 2.594–2.639 Å en **102** y 2.423–2.602 Å en **103**) entre los nitroxilos y grupos CH<sub>3</sub> procedentes de TEMPO y algunos CH fenílicos.

<sup>48</sup> Fatila, E. M.; Maahs, A. C.; Hetherington, E. E.; Cooper, B. J.; Cooper, R. E.; Daanen, N. N.; Jennings, M.; Skrabalak, S. E.; Preuss, K. E. Stoichiometric Control: 8- and 10-Coordinate Ln(hfac)<sub>3</sub>(bpy) and Ln(hfac)<sub>3</sub>(bpy)<sub>2</sub> Complexes of the Early Lanthanides La–Sm. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 16232-16241.



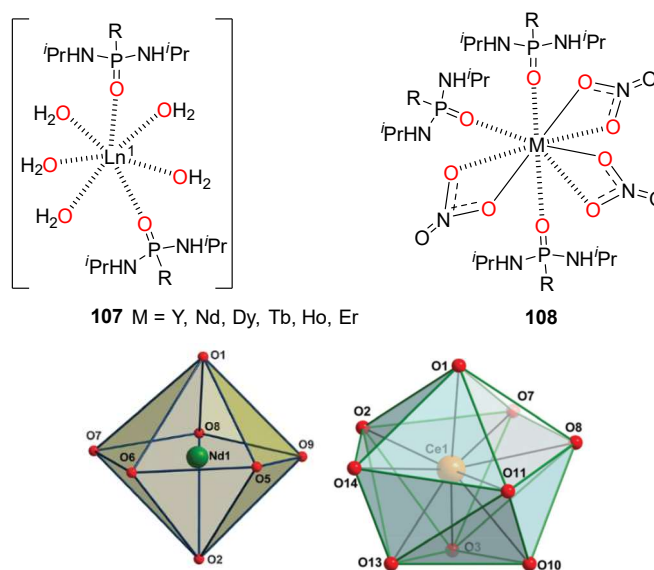
**Figura 3.16.** Estructura monomérica general de los compuestos **102-103** en la que se muestra la unión de los metales a 3 ligandos hfac y 2 unidades de **96**. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

La estructura intermolecular de los complejos **101-103** se estabiliza también por interacciones débiles de tipo C–H···F y F···F. En el complejo **101**, estas interacciones intermoleculares generan estructuras geométricas cuadradas en las que cada vértice se ocupa por un centro metálico (Figura 3.17).



**Figura 3.17.** Empaquetamiento cristalino de **101** en el que se muestran los enlaces de hidrógeno. Los átomos de H se han omitido por claridad.

La estructura de los complejos dirradicalarios **101-103** es diferente a la descrita hasta ahora para complejos de lantánidos con ligandos de tipo fosfonamida. En los complejos catiónicos **107** ( $M = Y, Nd, Dy, Tb, Ho$  y  $Er$ , Figura 3.18), el ion metálico también se encuentra rodeado de dos unidades del ligando que ocupan las posiciones apicales, aunque en este caso son 5 moléculas de agua las que forman el plano basal de una geometría de bipirámide pentagonal ( $n^\circ$  de coordinación 7).<sup>49</sup>



**Figura 3.18.** Estructura y geometría de los grupos de complejos **107** y **108**.

<sup>49</sup> (a) Gupta, S. K.; Rajeshkumar, T.; Rajaraman, G.; Murugavel, R. An Unprecedented Zero Field Neodymium(III) Single-Ion Magnet based on a Phosphonic Diamide. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7168-7171. (b) Gupta, S. K.; Rajeshkumar, T.; Rajaraman, G.; Murugavel, R. An Air-Stable Dy(III) Single-Ion Magnet with High Anisotropy Barrier and Blocking Temperature. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5181-5191. (c) Gupta, S. K.; Rajeshkumar, T.; Rajaraman, G.; Murugavel, R. Is a Strong Axial Crystal-Field the Only Essential Condition for a Large Magnetic Anisotropy Barrier? The Case of Non-Kramers Ho(III) versus Tb(III). *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 357-366. (d) Norre, M. S.; Gao, C.; Dey, S.; Gupta, S. K.; Borah, A.; Murugavel, R.; Rajaraman, G.; Overgaard, J. High-Pressure Crystallographic and Magnetic Studies of Pseudo- $D_{5h}$  Symmetric Dy(III) and Ho(III) Single-Molecule Magnets. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 717-729.

**Tabla 3.5.** Selección de distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en los complejos **32-34**.

Átomos	101	Átomos	102	Átomos	103
Nd1-O1	2.351(3)	Gd-O0AA	2.336	Tb1-O9	2.350(2)
Nd1-O1 <sup>1</sup>	2.351(3)	Gd-O1AA	2.420	Tb1-O3	2.273(2)
Nd1-O6	2.420(4)	Gd-O3	2.450	Tb1-O10	2.443(2)
Nd1-O6 <sup>1</sup>	2.420(4)	Gd-O2AA	2.375	Tb1-O7	2.395(2)
Nd1-O5	2.450(4)	Gd-O21	2.296	Tb1-O11	2.370(2)
Nd1-O5 <sup>1</sup>	2.450(4)	Gd-O6	2.413	Tb1-O12	2.432(2)
Nd1-O4 <sup>1</sup>	2.506(5)	Gd-O2	2.419	Tb1-O8	2.386(2)
Nd1-O4	2.506(5)	Gd-O1	2.325	Tb1-O6	2.270(2)
P1-O1	1.502(3)	P43-O1	1.445	P2-O6	1.487(2)
O1-Nd1-O1 <sup>1</sup>	152.28(18)	P42-O21	1.482	P1-O3	1.491(3)
O1 <sup>1</sup> -Nd1-O6	76.93(12)	O1AA-Gd-O2AA	69.73	O9-Tb1-O10	70.97(8)
O1 <sup>1</sup> -Nd1-O6 <sup>1</sup>	80.71(12)	O1AA-Gd-O3	74.76	O9-Tb1-O7	75.28(8)
O1-Nd1-O6	80.70(12)	O1AA-Gd-O21	139.31	O9-Tb1-O11	138.74(8)
O1-Nd1-O6 <sup>1</sup>	76.93(12)	O1AA-Gd-O6	118.80	O9-Tb1-O12	75.42(9)
O1 <sup>1</sup> -Nd1-O5 <sup>1</sup>	112.81(13)	O1AA-Gd-O0AA	75.41	O9-Tb1-O8	144.64(8)
O1 <sup>1</sup> -Nd1-O5	76.36(13)	O1AA-Gd-O2	141.24	O3-Tb1-O9	113.59(9)
O1-Nd1-O5 <sup>1</sup>	76.36(13)	O1AA-Gd-O1	72.45	O3-Tb1-O10	73.56(8)
O1-Nd1-O5	112.82(13)	O2AA-Gd-O3	78.03	O3-Tb1-O7	76.54(7)
O1 <sup>1</sup> -Nd1-O4	132.00(14)	O2AA-Gd-O21	80.18	O3-Tb1-O11	79.91(8)
O1-Nd1-O4	74.11(14)	O2AA-Gd-O6	74.94	O3-Tb1-O8	76.28(8)
O1 <sup>1</sup> -Nd1-O4 <sup>1</sup>	74.11(14)	O2AA-Gd-O2	145.07	O7-Tb1-O10	119.76(8)
O1-Nd1-O4 <sup>1</sup>	132.01(14)	O2AA-Gd-O0AA	137.98	O7-Tb1-O12	140.96(8)
O6-Nd1-O6 <sup>1</sup>	71.95(19)	O2AA-Gd-O1	110.38	O11-Tb1-O10	76.76(9)
O6 <sup>1</sup> -Nd1-O5	75.16(15)	O3-Gd-O21	72.65	O11-Tb1-O7	144.97(8)
O6 <sup>1</sup> -Nd1-O5 <sup>1</sup>	140.28(14)	O3-Gd-O6	141.89	O11-Tb1-O12	71.01(8)
O6-Nd1-O5	140.28(14)	O3-Gd-O2	119.24	O11-Tb1-O8	75.03(8)
O6-Nd1-O5 <sup>1</sup>	75.16(15)	O3-Gd-O0AA	70.68	O12-Tb1-O10	73.05(8)
O6 <sup>1</sup> -Nd1-O4	118.87(16)	O3-Gd-O1	140.12	O8-Tb1-O10	141.60(8)
O6-Nd1-O4	148.55(15)	O21-Gd-O6	76.65	O8-Tb1-O7	74.45(8)
O6-Nd1-O4 <sup>1</sup>	118.86(16)	O21-Gd-O2	77.34	O8-Tb1-O12	120.17(9)
O6 <sup>1</sup> -Nd1-O4 <sup>1</sup>	148.55(15)	O21-Gd-O0AA	114.83	O6-Tb1-O9	80.59(9)
O5-Nd1-O5 <sup>1</sup>	143.0(2)	O21-Gd-O1	146.09	O6-Tb1-O3	144.88(8)
O5 <sup>1</sup> -Nd1-O4	80.77(17)	O6-Gd-O2	74.09	O6-Tb1-O10	140.48(8)
O5-Nd1-O4 <sup>1</sup>	80.77(17)	O6-Gd-O0AA	144.80	O6-Tb1-O7	76.61(8)
O5-Nd1-O4	68.73(16)	O6-Gd-O1	75.46	O6-Tb1-O11	111.30(9)
O5 <sup>1</sup> -Nd1-O4 <sup>1</sup>	68.73(16)	O2-Gd-O0AA	76.36	O6-Tb1-O12	73.64(8)

En los complejos de La y Ce **108** sin embargo, el metal se coordina a 3 unidades del ligando fosforado a través del grupo P=O y a tres moléculas más de NO<sub>3</sub>, completando un número de coordinación de 9 y dando lugar a una estructura de tipo “muffin”.<sup>50</sup> Las propiedades magnéticas de los ligandos, así como de los complejos obtenidos a partir de ellos se encuentran actualmente en evaluación.

### 3.4 Conclusiones

- Se han sintetizado 3 compuestos dirradicalarios fosforados derivados de 4-amino-TEMPO que incluyen conectores fosfonamida, tiofosfonamida y diaril fosfinamida mediante reacciones de sustitución nucleofílica y aminación reductora con rendimientos entre aceptables a buenos.
- El dirradical que incluye el conector fosfonamida se ha empleado como ligando para la síntesis de 6 complejos paramagnéticos basados en metales de transición (Cu **98** y Co **99**) y de transición interna (Eu **100**, Nd **101**, Gd **102** y Tb **103**). En todos los casos la coordinación se produce únicamente a través del grupo P=O. Las propiedades magnéticas de los nuevos sistemas se encuentran actualmente en evaluación.

---

<sup>50</sup> Gupta, S. K.; Shanmugan, S.; Rajeshkumar, T.; Borah, A.; Danjanović, M.; Schulze, M.; Wernsdorfer, W.; Rajaraman, G.; Murugavel, R. A Single-Ion Single-Electron Cerrous Magnet. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 15928-15935.



## **Capítulo 4**

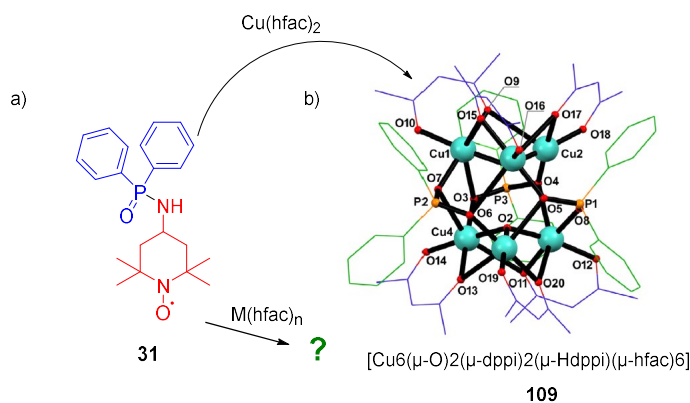
### **Síntesis de imanes moleculares a partir de 4-amino-TEMPO**





### 4.1 Introducción

En los estudios sobre la complejación del radical dppnTEMPO (**31**) con cationes de metales de los grupos d y f, se observó que durante la reacción con hexafluoroacetilacetato de cobre(II), se producía la hidrólisis parcial de la fosfinamida. El ácido fosfínico generado en el proceso actuó como ligando bidentado compitiendo con **31** en la complejación al cobre y generando un clúster hexanuclear de Cu(II) que incluye como ligandos al ácido difenilfosfínico (Hdppi) y difenilfosfinato (dppi),  $[\text{Cu}_6(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-dppi})_2(\mu\text{-Hdppi})(\mu\text{-hfac})_6]$  (**109**, Esquema 4.1).<sup>1</sup> La ordenación espacial de los fragmentos se plasmó en una estructura única que constituye el primer ejemplo de un clúster de cobre(II) que posee átomos de oxígeno  $\mu\text{-oxo}$  independientes y hfac como ligando puente. En dicho complejo, se observó además un comportamiento antiferromagnético.



**Esquema 4.1.** Síntesis de imanes moleculares a partir de productos de hidrólisis de dppnTEMPO.

En la síntesis de **109** el 4-amino-TEMPO producido en la hidrólisis de la fosfinamida **31** no interviene en la coordinación al metal. A raíz de estos resultados, pensamos que emplear el fragmento 4-amino-TEMPO directamente

<sup>1</sup> Calancea, S.; Reis, S. G.; Guedes, G. P.; Allão-Cassaro, R. A.; Semaan, F.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. A New Family of Multinuclear Mixed-Ligand Copper(II) Clusters: Crystal Structures, Magnetic Properties and Catecholase-Like Activity. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *453*, 104-114.

en la construcción de complejos con metales paramagnéticos podría resultar aún más relevante. La hemilabilidad del ligando, disponible comercialmente, y la posibilidad de combinar su paramagnetismo con el de cationes de metales portadores de electrones también desapareados de metales paramagnéticos, podrían generar nuevas arquitecturas con propiedades interesantes. Este ligando ya ha mostrado su utilidad como sonda de espín,<sup>2</sup> agente de polarización para espectroscopía DNP-NMR,<sup>3</sup> así como organocatalizador en reacciones de oxidación.<sup>4</sup> Además, la fácil derivatización del fragmento amino, ha permitido la síntesis de numerosos derivados que han expandido significativamente sus aplicaciones,<sup>5</sup> incluidos sistemas magnéticamente activos construidos por complejación con iones de metales de transición y con los que originan estructuras de muy diversa naturaleza.<sup>6</sup>

---

<sup>2</sup> (a) Pivtsov, A.; Wessig, M.; Klovak, V.; Polarz, S.; Drescher, M. J. Localization of Guest Molecules in Nanopores by Pulsed EPR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 5376-5384. (b) Ueberrueck, T.; Neudert, O.; Kreuer, K.-D.; Bluemich, B.; Granwehr, J.; Stapf, S.; Han, S. Effect of Nitroxide Spin Probes on the Transport Properties of Nafion Membranes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 26660-26674.

<sup>3</sup> Leavesley, A.; Jain, S.; Kamniker, I.; Zhang, H.; Rajca, S.; Rajca, A.; Han, S. Maximizing NMR Signal per Unit Time by Facilitating the e-e-n Cross Effect DNP Rate. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 27646-27657.

<sup>4</sup> (a) Balayeva, N. O.; Zheng, N.; Dillert, R.; Bahnemann, D. W. Visible-Light-Mediated Photocatalytic Aerobic Dehydrogenation of N-heterocycles by Surface-Grafted TiO<sub>2</sub> and 4-amino-TEMPO. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10694-10704. (b) Chen, T.; Xu, Z.; Zhou, L.; Qiu, J.; Wang, M.; Wang, J. Highly Efficient Polymer-Based Nanoreactors for Selective Oxidation of Alcohols in Water. *Mol. Catal.* **2019**, *474*, 110422/1-6.

<sup>5</sup> (a) Mentink-Vigier, F.; Marín-Montesinos, I.; Jagtap, A. P.; Halbritter, T.; van Tol, J.; Hediger, S.; Lee, D.; Sigurdsson, S. T.; de Paepe, G. Computationally Assisted Design of Polarizing Agents for Dynamic Nuclear Polarization Enhanced NMR: The AsymPol Family. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11013-11019. (b) Bi, W.; Bi, Y.; Li, P.; Hou, S.; Yan, X.; Hensley, C.; Bammert, C. E.; Zhang, Y.; Gibson, K. M.; Ju, J.; Bi, L. Indole Alkaloid Derivative B, a Novel Bifunctional Agent That Mitigates 5-Fluorouracil-Induced Cardiotoxicity. *ACS Omega* **2018**, *3*, 15850-15864. (c) Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Navarro, Y.; Allão-Cassaró, R. A.; Ferreira, G. B.; Calancea, S.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Novel *P,P*-diphenylphosphinic amide-TEMPO Radicals Family: Synthesis, Crystal Structures, Spectroscopic Characterization, Magnetic Properties and DFT Calculations. *Polyhedron* **2018**, *144*, 166-175.

<sup>6</sup> (a) Zolotukhin, A. A.; Bubnov, M. P.; Arapova, A. V.; Fukin, G. K.; Rumyantsev, R. V.; Bogomyakov, A. S.; Knyazev, A. V.; Cherkasov, V. K. Valence-Tautomeric

El ligando ATEMPO muestra una enorme preferencia de unión a los metales a través del grupo amino. Es el caso de varios complejos de Pt(II) y Pt(IV) análogos al complejo antitumoral cisplatino, que se han sintetizado con el objetivo de investigar las interacciones del compuesto con el ADN a través de efectos de relajación paramagnética dependiente de la distancia y para atenuar además la toxicidad del cisplatino gracias a las propiedades antioxidantes del radical. De entre ellos, los únicos en los que se ha descrito su estructura de rayos X son los complejos **110**, **111**, **114**,<sup>7</sup> y **115**<sup>8</sup> (Figura 4.1), que incluyen una o dos unidades de ATEMPO junto con otros ligandos como haluros, amoniaco o hidroxilos con los que se completa la esfera de coordinación planocuadrada del metal. Se han preparado, además, complejos de ATEMPO con haluros de metales como Pd,<sup>9</sup> Cu,<sup>9</sup> Co,<sup>9</sup> Zn<sup>10,11</sup> y Mg.<sup>11</sup> Su caracterización en disolución mediante EPR puso de manifiesto que la coordinación al metal se producía únicamente a través del fragmento amino. Este modo de coordinación coincide con el que se observa en

---

Interconversion in a Bis(dioxolene)cobalt Complex with Iminopyridine Functionalized by a TEMPO Moiety. Phase Transition Coupled with Monocrystal Destruction. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 14751-14754. (b) Gao, Y.-L.; Nishihara, S.; Inoue, K. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Properties of Six Coordination Compounds Constructed with Pyridine Iminomethyl-TEMPO Radicals and [M(hfac)<sub>2</sub>] (M = Cu<sup>II</sup> and Mn<sup>II</sup>). *CrystEngComm* **2018**, *20*, 2961-2967.

<sup>7</sup> Tessier, C.; Rochon, F. D. Crystal Structures of Pt(II) and Pd(II) Complexes with the Free Radical 4-aminoTEMPO. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2652-2660.

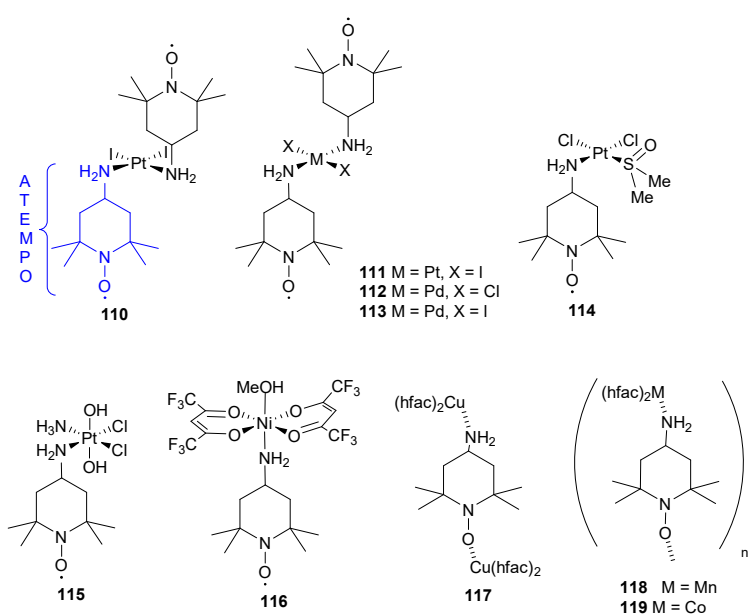
<sup>8</sup> Sen, V. D.; Tkachez, V. V.; Volkova, L. M.; Gonocharova, S. A.; Raevskaya, T. A.; Konovalova, N. P. Synthesis, Structure, and Antitumor Properties of Platinum(IV) Complexes with Aminonitroxyl Radicals. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 421-426.

<sup>9</sup> Jahr, D.; Rebhan, K. H.; Schwazhans, K. E.; Wiedemann, J. Metallkomplexe mit Paramagnetischen Derivaten des Piperidin-1-oxyls. *Z. Naturforsch.* **1973**, *28B*, 55-62.

<sup>10</sup> (a) Weissgerber, R.; Schwarzahans, K. E. Nitroxylradikal-Metallkomplexe. *Z. Naturforsch.* **1976**, *31B*, 208-216. (b) Ishii, K.; Ishizaki, T.; Kobayashi, N. Conditions for Forming Excited Multiplet States: Magnetic Interactions Between Excited Triplet (Phthalocyaninato)zinc and Doublet Nitroxide Radical. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 3227-3231. (c) Ishii, K.; Ishizaki, T.; Kobayashi, N. Time-Resolved EPR Studies on Magnetic Interactions Between Excited Triplet (Tetraphenylporphinato) Zinc and Doublet Nitroxide Radical. *Appl. Magn. Reson.* **2003**, *23*, 369-375.

<sup>11</sup> Ishii, K.; Ishizaki, T.; Kobayashi, N. Experimental Evidence for a Selection Rule of Intersystem Crossing to the Excited Quartet States: Metallophthalocyanines Coordinated by 4-Amino-TEMPO. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 6060-6062.

los complejos *trans*-[Pd(ATEMPO)<sub>2</sub>L<sub>2</sub>] (L = Cl, I) **112** y **113**,<sup>7</sup> de los cuales se dispone de su estructura de rayos X.



**Figura 4.1.** Complejos de 4-aminoTEMPO de estructura de rayos X conocida.

Para tratar de favorecer la coordinación al grupo nitroxilo del radical, se han utilizado sales de metales que incluyen grupos fuertemente atractores de electrones como el hfac, que incrementan la acidez del metal. Sin embargo, esta estrategia no resultó efectiva en la reacción de ATEMPO con Ni(hfac)<sub>2</sub>, donde se obtuvo el complejo [Ni(MeOH)(ATEMPO)(hfac)<sub>2</sub>] **116**, en el que persistía la unión H<sub>2</sub>N–Ni (Figura 4.1). Hasta la fecha, tan solo se conocen tres ejemplos en los que la coordinación se produce a través de los grupos amino y nitroxilo, todos ellos sintetizados mediante mezclas de sales de hfac con ATEMPO empleando disolventes no coordinantes. En el complejo **117**<sup>12</sup> [Cu<sub>2</sub>(hfac)<sub>4</sub>(ATEMPO)], el ligando se encuentra unido a dos unidades de Cu(hfac)<sub>2</sub> generando una estructura

<sup>12</sup> Kinoshita, H.; Akutsu, H.; Yamada, J.-I.; Nakatsujji, S. Formation, Structures and Magnetic Properties of M(hfac)<sub>2</sub> (M = Cu or Mn) Complexes of 4-amino-TEMPO and its Derivative. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 305-306.

monomérica en la que ambos átomos de cobre se encuentran pentacoordinados. Por otra parte, en los complejos  $[M(\text{hfac})_2(\text{ATEMPO})]$  ( $M = \text{Mn}$  **118**,<sup>12</sup>  $\text{Co}$  **119**<sup>13</sup>), el metal adopta una geometría octaédrica por coordinación a 4 átomos de oxígeno de la sal de hfac, un grupo amino y otro nitroxilo perteneciente a otra unidad de ligando, dando lugar en ambos casos a cadenas poliméricas monodimensionales. Se ha estudiado el magnetismo de  $[M(\text{ATEMPO})_2\text{Cl}_2]$  ( $M = \text{Pd}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{II}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$ ) y  $[\text{Co}(\text{ATEMPO})_2\text{I}_2]$ . En todos ellos los resultados concuerdan con la presencia de dos radicales que no muestran acoplamiento metal-radical.<sup>9,11</sup> Algo totalmente diferente ocurre en el compuesto **117**, cuyo valor de la constante de Curie ( $0.44 \text{ emu K mol}^{-1}$ ) indica la existencia de una interacción efectiva entre uno de los átomos de cobre ( $S = \frac{1}{2}$ ) y el radical. El magnetismo de los complejos poliméricos **118** y **119** es similar, caracterizándose en ambos casos por interacciones antiferromagnéticas.

En este capítulo, se describe la síntesis, estructura cristalina, caracterización electroquímica y estudios de conductividad y magnetismo de seis nuevos compuestos de coordinación obtenidos por reacción de ATEMPO con  $M(\text{hfac})_n$  ( $M = \text{Cu}$ ,  $\text{Co}$  y  $\text{Nd}$ ).

## 4.2 Síntesis de los complejos 120-125

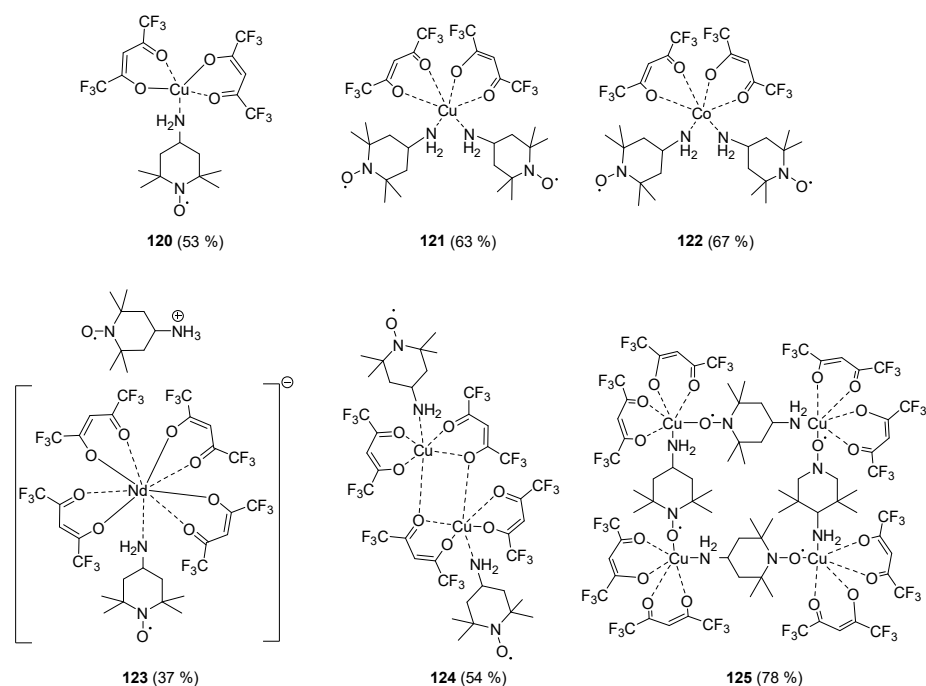
Los complejos **120-125** se sintetizaron por tratamiento del 4-aminoTEMPO con las sales hidratadas de metales paramagnéticos  $M(\text{hfac})_n \cdot x\text{H}_2\text{O}$  ( $M = \text{Cu(II)}$ ,  $\text{Co(II)}$  y  $\text{Nd(III)}$ ), siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.<sup>14</sup> De manera general, los complejos **120-**

---

<sup>13</sup> Gao, Y.-L.; Inoue, K. Crystal Structures and Magnetic Properties of Nitroxide Radical-Coordinated Copper(II) and Cobalt(II) Complexes. *Transit. Met. Chem.* **2019**, *44*, 283-292.

<sup>14</sup> Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Novak, M. A.; Speziali, N. L.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Behaviour of Four Coordination Compounds Constructed with a Phosphinic amide-TEMPO Radical and  $[M(\text{hfac})_2]$  ( $M = \text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$  and  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ). *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14889-14901.

**125** se prepararon mezclando una disolución de la sal de hfac en *n*-heptano a ebullición con una cantidad equimolar (para los complejos **120** y **122-125**) o en una proporción 1:2 (para **121**) de ATEMPO en CHCl<sub>3</sub>. De manera inesperada, la adición de diferentes disolventes a la disolución de *n*-heptano para promover una cristalización lenta en la reacción con Cu(hfac)<sub>2</sub> condujo a la obtención de 4 estructuras totalmente diferentes. El complejo **120** se obtuvo adicionando acetato de etilo a la disolución original. Para la síntesis del compuesto **121** se empleó una mezcla de heptano y diclorometano como cosolvente, mientras que **124** se obtuvo cambiando el cosolvente por CHCl<sub>3</sub>. El enfriamiento de la disolución de *n*-heptano, y posterior redisolución del precipitado formado por adición de diclorometano proporcionó el compuesto **125**. En todos los casos, se obtuvieron, de manera reproducible, cristales adecuados para difracción de rayos X tras un período de 24-72 horas a temperatura ambiente con rendimientos comprendidos entre aceptables y buenos (37 % - 78 %, Figura 4.2). El uso de diferentes cosolventes en la reacción del ligando con Co(hfac)<sub>2</sub> y Nd(hfac)<sub>3</sub> no produjo los mismos efectos que con cobre, obteniéndose únicamente los compuestos **122** y **123**, respectivamente.

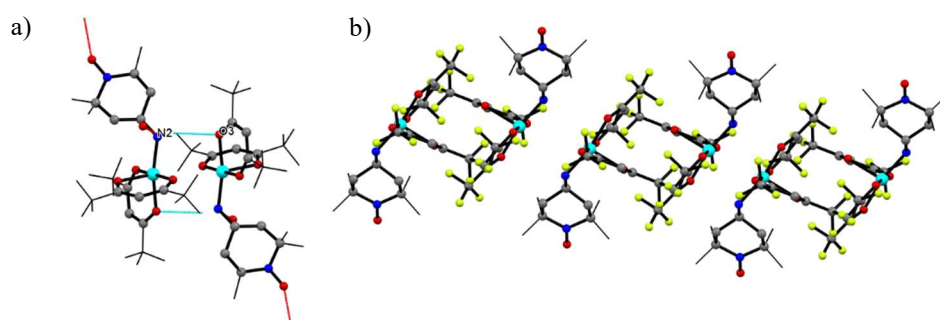


**Figura 4.2.** Representación gráfica de la estructura de los complejos **120-125**. Los disolventes de cristalización se han omitido por claridad.

### 4.3 Descripción de la estructura cristalina de **120**

El compuesto **120** cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $P2_1/n$ . Las distancias y ángulos de enlace más características se encuentran recogidas en la Tabla 4.1. Cada unidad asimétrica está integrada por un átomo de Cu(II), dos ligandos hfac y una única unidad de ATEMPO. La geometría de coordinación observada para **120** es de pirámide de base cuadrada distorsionada, en la que el plano basal está formado por 3 átomos de oxígeno de hfac (O2, O3 y O4) y el nitrógeno del radical (N2), con distancias de enlace en el intervalo de 1.953(1)-2.002(2) Å. La posición apical la ocupa el O de hfac restante (distancia de enlace Cu-O5 = 2.177(2) Å). La distancia de enlace N-O $\cdot$  es de 1.290(2) Å, similar a la observada en otros derivados fosforados de TEMPO.<sup>5c</sup> En cuanto a los ángulos

de enlace, la máxima desviación de la idealidad se observa para los átomos O2–Cu1–O5, con un valor de 92.94(7)°. La estructura de este compuesto es similar a la del complejo de níquel **116**, a excepción de la geometría metálica, que en este último se completaba con una molécula de MeOH procedente del disolvente de cristalización.



**Figura 4.3.** Detalles del empaquetamiento cristalino de **120** donde se muestran (a) los puentes de hidrógeno intermoleculares más representativos, (b) la estructura extendida del complejo. Algunos átomos de H, grupos metilo y CF<sub>3</sub> se han omitido por claridad.

El ordenamiento tridimensional está regido por la existencia de puentes de hidrógeno intermoleculares entre el grupo NH<sub>2</sub> de ATEMPO y un O de hfac, que permite que cada unidad se ordene de manera en la que los planos de la pirámide que genera el metal se encuentran enfrentados (Figura 4.3a), encontrándose una distancia Cu···Cu de 3.676(6) Å, muy similar a la observada en el compuesto **123** (3.567(7) Å). Existen además otras interacciones de tipo contacto corto F···F (distancia promedio de 2.842 Å) y puentes de hidrógeno C<sub>sp3</sub>–H···O (H2a···O3 = 2.470; H2b···O1 = 2.265 Å) y C<sub>sp3</sub>–H···F (distancia promedio 2.548 Å), que generan una estructura supramolecular en forma de capas (Figura 4.3b). Las distancias más cortas entre el resto de centros paramagnéticos son 4.157(2) Å para Cu···O–N y 6.333(2) Å entre grupos nitroxilo.



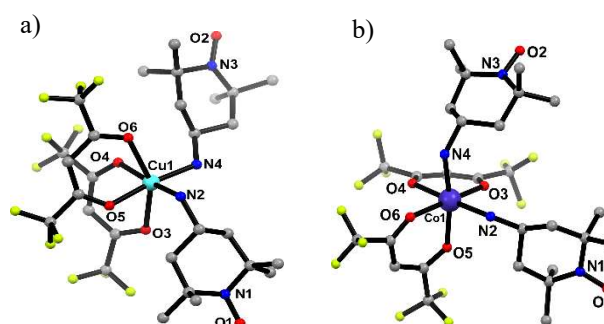
#### 4.4 Descripción de la estructura cristalina de los complejos 121-123

Los complejos monoméricos  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{ATEMPO})_2]$  **121** y  $[\text{Co}(\text{hfac})_2(\text{ATEMPO})_2]$  **122** presentan estructuras similares y cristalizan en los grupos espaciales  $P2_1$  y  $P2_1/n$ , respectivamente. Las distancias y ángulos de enlace más representativos se resumen en la Tabla 4.1. Sus estructuras se muestran en la Figura 4.4. En ellas, el centro metálico aparece hexacoordinado a 4 átomos de oxígeno procedentes de dos unidades de hfac y a dos moléculas del ligando radicalario unidas a través del grupo amino en una orientación *cis*. En el compuesto **121**, los átomos de nitrógeno de ATEMPO ocupan dos posiciones en el plano basal del octaedro. Para el complejo de cobalto **122**, tan solo uno de los ligandos ocupa una posición en el plano basal, mientras que el otro se sitúa en una de las posiciones axiales. El compuesto **121** presenta una geometría octaédrica bastante distorsionada: su plano basal lo forman dos átomos de nitrógeno (N2 y N4) procedentes del radical y dos oxígenos de hfac (O4 y O5), con distancias medias de enlace de 2.034(2) Å para Cu1–N y 1.991(2) Å para Cu1–O, ambas similares a las que se describen en el compuesto **117** (Cu–N 2.001 Å y distancia media Cu–O 1.965 Å).<sup>12</sup> Las distancias de enlace con los oxígenos que se encuentran en posiciones axiales son 2.371(2) Å para Cu1–O3 y 2.412(2) para Cu1–O6, ambas considerablemente mayores a las encontradas en el plano basal debido al efecto de elongación de Jahn-Teller. Los ángulos de enlace también difieren de los de una estructura octaédrica ideal, encontrándose la mayor desviación en los átomos apicales (ángulo O3–Cu1–O6 de 154.73(7)°). Los ángulos en el plano basal también muestran desviaciones y van desde 79.93(8)° (para O5–Cu1–O6) hasta 107.40(8)° (N2–Cu1–O3).

**Tabla 4.1.** Selección de distancias (Å) y ángulos de enlace (°) de los compuestos **120**, **121** y **122**.

Átomos	<b>120</b>	Átomos	<b>121</b> (M = Cu)	<b>122</b> (M = Co)
Cu1–N2	2.002(2)	M–N2	2.030(2)	2.148(2)
Cu1–O2	1.953(1)	M–N4	2.039(2)	2.152(2)
Cu1–O3	1.984(2)	M–O3	2.371(2)	2.070(2)
Cu1–O4	1.960(1)	M–O4	1.980(2)	2.106(2)
Cu1–O5	2.177(2)	M–O5	2.002(2)	2.089(2)
N1–O1	1.290(2)	M–O6	2.412(2)	2.088(2)
O2–Cu1–O3	91.26(7)	N1–O1	1.283(3)	1.279(4)
O2–Cu1–O4	174.86(7)	N3–O2	1.292(3)	1.286(3)
O2–Cu1–O5	92.94(7)	N2–M–N4	92.9(1)	90.02(9)
O2–Cu1–N2	92.76(8)	N2–M–O3	107.40(8)	89.71(9)
O3–Cu1–O5	88.60(7)	N2–M–O4	168.84(9)	176.05(9)
O3–Cu1–O4	86.15(6)	N2–M–O5	84.84(9)	92.69(9)
O3–Cu1–N2	168.53(7)	N2–M–O6	86.31(8)	98.12(9)
O4–Cu1–O5	91.44(6)	N4–M–O3	94.25(8)	103.02(9)
O4–Cu1–N2	88.97(8)	O3–M–O5	80.30(8)	87.08(9)
O5–Cu1–N2	101.92(7)	O3–M–O6	154.73(7)	170.13(9)
Cu1···Cu1 <sup>i</sup>	3.676(6)	O4–M–N4	91.26(9)	91.22(9)
		O4–M–O3	82.57(8)	86.36(8)
		O4–M–O5	92.11(8)	86.75(8)
		O4–M–O6	82.58(8)	85.75(8)
		O5–M–O6	79.93(8)	86.56(8)
		O6–M–N4	106.42(8)	83.07(9)

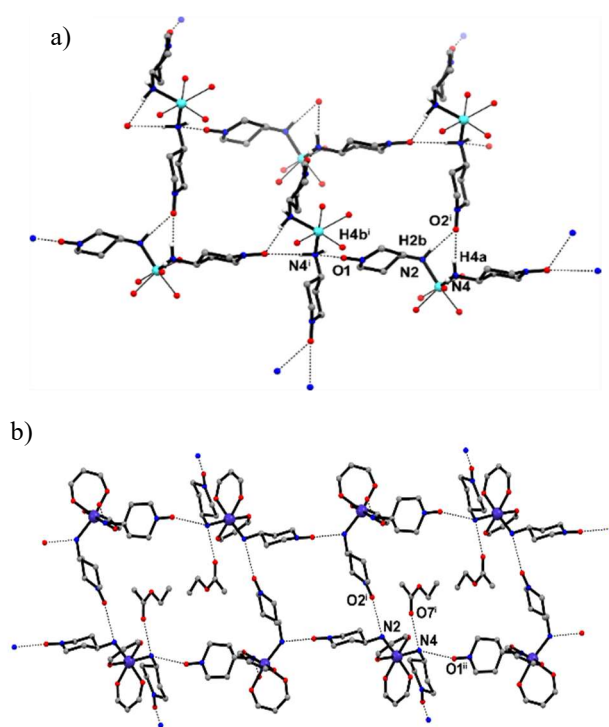
El complejo **122** presenta una geometría alrededor del cobalto menos distorsionada que en **121**, con distancias medias Co–O y Co–N de 2.088(2) y 2.150(2) Å, respectivamente. Estos valores son similares a los que se encuentran en el compuesto **121**.<sup>12</sup> En cuanto a ángulos de enlace, la mayor desviación de la idealidad se ha encontrado para los ángulos N4–Co1–O6 (83.07(9)°) y N4–Co1–O3 (103.02(9)°), todos correspondientes al plano basal.



**Figura 4.4.** Estructura molecular de los compuestos **121** (a) y **122** (b). Los átomos de hidrógeno y el desorden presente en los grupos CF<sub>3</sub> de **122**, se han omitido por claridad.

En ambos complejos los grupos nitroxilo aparecen libres de coordinación, con distancias de enlace N–O· de 1.283(3)/1.292(3) Å para **121** y 1.279(4)/1.286(3) para **122**, muy similares a las de otros complejos de 4-amino-TEMPO descritos.<sup>7,8,13</sup>

En cuanto al ordenamiento espacial, se ha encontrado que el complejo **121** se estabiliza intermolecularmente a través de una red de puentes de hidrógeno entre los grupos nitroxilo libres y grupos amino de diferentes fragmentos del ligando. Así, se observa un puente de hidrógeno bifurcado entre O2 y los dos NH de las unidades de ATEMPO (HN2 y HN4, distancias O2···HN2 y O2···HN4 de 2.187 y 2.066 Å, respectivamente), además de una interacción entre N4 y O1. Ambas dan lugar a una estructura supramolecular bidimensional que se ordena en capas con respecto al plano *bc* (Figura 4.5). Las uniones entre capas se producen por interacciones F···F (distancias de enlace entre 2.789(3) Å (F3···F8) y 2.938(3) Å (F5···F11)), e interacciones débiles C<sub>sp3</sub>-H···F (distancia promedio de 2.610 Å) entre los metilos del TEMPO y los grupos CF<sub>3</sub> procedentes de los grupos hfac. Las distancias intermoleculares que se han encontrado entre centros paramagnéticos son: 6.800(3) Å entre grupos nitroxilo (O1···O2), 3.838(2) Å para cobre-radical (Cu1···O2) y 10.7461(6) Å entre átomos de cobre adyacentes.

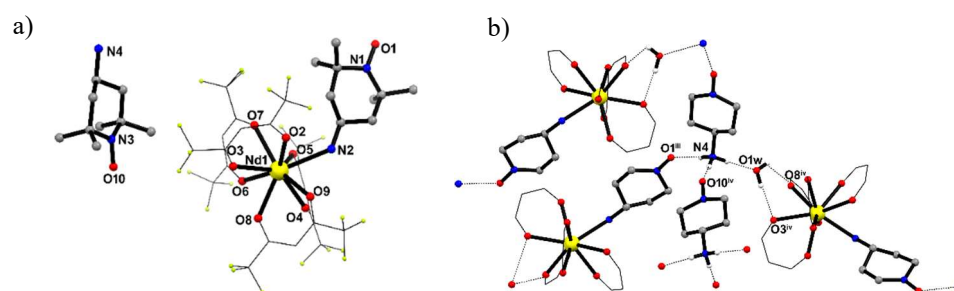


**Figura 4.5.** Detalles del empaquetamiento cristalino de los complejos **121** (a) y **122** (b) donde se muestran los sistemas supramoleculares 2D que se generan y los puentes de hidrógeno NH $\cdots$ O–N. Los átomos de H, grupos CF<sub>3</sub> y metilos se han omitido por claridad.

La estructura tridimensional del compuesto **122** es similar a la de **121**, consiste en un sistema 2D-supramolecular originado por puentes de hidrógeno entre el oxígeno del nitroxilo y un grupo NH de una unidad de ATEMPO adyacente (N2–H2b $\cdots$ O2 y N4–H4a $\cdots$ O2). La estructura supramolecular se estabiliza por interacciones intermoleculares débiles del tipo C<sub>sp3</sub>-H $\cdots$ F y C<sub>sp3</sub>-H $\cdots$ O. Se crean así cavidades delimitadas por 4 unidades de [Co(hfac)<sub>2</sub>(ATEMPO)] que están ocupadas por dos unidades del disolvente de cristalización (Figura 4.5). Este ordenamiento hace que las distancias entre centros paramagnéticos sean significativamente mayores que las del compuesto **121** (distancias de 4.484(3) Å para O1 $\cdots$ Co1; 4.695(2) Å para O2 $\cdots$ Co1;

5.834(4) Å para O2⋯O1; 6.398(4) Å para O1⋯O2; 10.8773(8) Å para Co1⋯Co1 y 11.1020(7) Å para Co1⋯Co1).

El compuesto **123** cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $P2_1/c$ . Las distancias y ángulos de enlace más representativos se muestran en la Tabla 4.2. Cada unidad asimétrica está formada por la especie aniónica  $[\text{Nd}(\text{hfac})_4(\text{ATEMPO})]^-$ , junto a una unidad de ATEMPO protonada y una molécula de agua (Figura 4.6a). El centro metálico  $\text{Nd}^{\text{III}}$  está nonacoordinado a 4 ligandos hfac y una unidad del radical a través del grupo amino, dando lugar a una geometría molecular prismática trigonal tricapeada, según el programa SHAPE 2.1.<sup>15</sup> Se ha encontrado una distancia Nd1–N1 de 2.642(4) Å y las distancias Nd1–O varían desde 2.423(3) a 2.543(4) Å. La estructura de la unidad aniónica obtenida en este compuesto es similar a la observada en los complejos mononucleares **114**, **115** y **116**.



**Figura 4.6.** (a) Estructura molecular del compuesto **123**. (b) Detalles del empaquetamiento cristalino y los puentes de H formados entre la unidad catiónica y la aniónica. Algunos hidrógenos, grupos metilo y CF<sub>3</sub> se han omitido por claridad.

La estructura cristalina de **123** está estabilizada por una red de puentes de hidrógeno en los que participan la unidad catiónica ATEMPO<sup>+</sup> a través de los

<sup>15</sup> Llunell, M.; Casanova, D.; Cirera, J.; Alemany, P.; Álvarez, S. SHAPE: Program for the Stereochemical Analysis of Molecular Fragments by Means of Continuous Shape Measures and Associated Tools, v2.1; Electronic Structure Group, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, 2013.

grupos  $\text{NH}_3^+$  y  $\text{N}-\text{O}\cdot$ , la molécula de agua y los fragmentos nitroxilo procedentes de  $[\text{Nd}(\text{hfac})\text{ATEMPO}]$ . El grupo amonio interacciona mediante enlace de hidrógeno con 3 átomos de oxígeno adyacentes. Se observan además interacciones débiles  $\text{F}\cdots\text{F}$  (distancia media 2.789 Å), al igual que en los complejos **121** y **122**. Las distancias más cortas entre centros paramagnéticos son 7.595(3) para  $\text{Nd1}\cdots\text{O1}$ , 7.732(4) para  $\text{Nd1}\cdots\text{O10}$ , 13.848(5) entre nitroxilos  $\text{O1}\cdots\text{O10}$  y 16.3923(8) Å entre átomos de  $\text{Nd}^{\text{III}}$ .

Se conocen muy pocos ejemplos de estructuras de este tipo en las que el Nd se encuentra nonacoordinado a 4 hfac y un ligando. En la mayoría de ellas, la esfera de coordinación del metal se completa con una molécula de agua.<sup>16</sup> Tan solo se ha observado una coordinación diferente en el complejo  $[\text{colina}][\text{Nd}(\text{hfac})_4]$ <sup>17</sup>, en el que el neodimio se coordina a 8 átomos de oxígeno de hfac y uno del ligando colina. El compuesto **123** constituye por tanto el primer ejemplo de un complejo de tetrakis  $\beta$ -dicetonato que incluye un enlace Nd–N, y es además el primer ejemplo que se describe de complejos de ATEMPO con lantánidos.

#### 4.5 Descripción de la estructura cristalina de los complejos 124-125

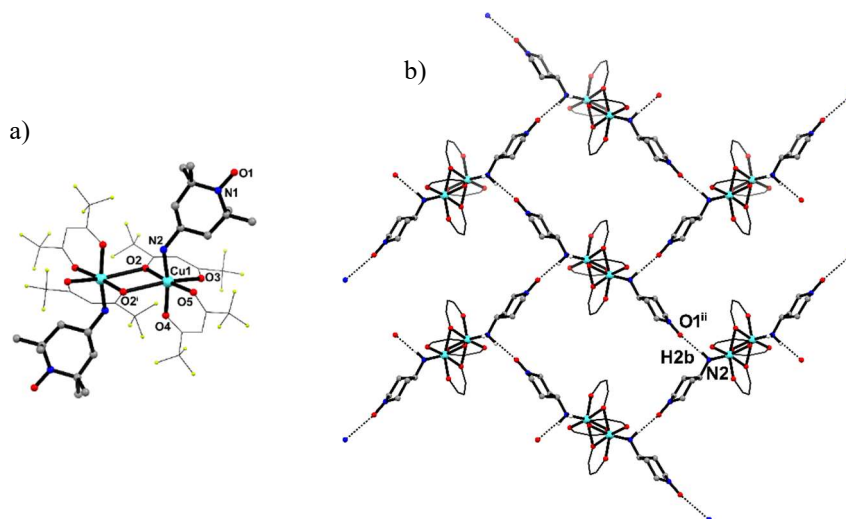
El compuesto **124** cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $C2/c$ . Las distancias y ángulos de enlace más relevantes se recogen en la Tabla 4.2. Es una especie dimetálica que muestra coordinación puente ( $\mu$ ) entre los centros  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y dos átomos de oxígeno ( $\text{O2}$  and  $\text{O2}^{\text{b}}$ ) y se encuentra además coordinado a dos

---

<sup>16</sup> (a) Mech, A. Crystal Structure and Optical Properties of Novel  $(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4)[\text{Nd}(\text{hfa})_4(\text{H}_2\text{O})]$  Tetrakis Complex. *Polyhedron* **2008**, *27*, 393-405. (b) Pointillart, F.; Maury, O.; Le Gal, Y.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. 4-(2-Tetrathiafulvalenyl-ethenyl)pyridine (TTF-CH=CH-Py) Radical Cation Salts Containing Poly( $\beta$ -diketonate) Rare Earth Complexes: Synthesis, Crystal Structure, Photoluminescent and Magnetic Properties. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7421-7429.

<sup>17</sup> Ongheña, B.; Jacobs, J.; Meervelt, L. V.; Binnemans, K. Homogeneous Liquid-Liquid Extraction of Neodymium(III) by Choline Hexafluoroacetylacetonate in the Ionic Liquid Choline Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 11566-11578.

unidades de hfac y una de ATEMPO a través del grupo amino, dando lugar a una geometría octaédrica distorsionada similar a la observada en el compuesto **121** (Figura 4.7a). Tan solo se conoce un ejemplo de este tipo de coordinación Cu–(μ-O)–Cu para una geometría octaédrica del cobre. Se trata del complejo  $\text{Cu}_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2$ ,<sup>18</sup> en el que el enlace puente también ocupa una de las posiciones apicales, aunque en este caso las distancias de enlace son mayores que en **123** por la menor rigidez y volumen de los ligandos. La distancia media Cu–O del plano basal es de 1.967(4) Å, mientras que las distancias de enlace en las posiciones apicales son  $\text{Cu1}\cdots\text{O2}^i = 2.625(5)$  Å y  $\text{Cu1}\cdots\text{O3} = 2.287(7)$  Å, ambas muy diferentes entre sí debido a la elongación superior que se produce en el enlace puente  $\text{Cu1}\cdots\text{O2}^i$  y que es similar a la que se encuentra en el clúster hexanuclear de Cu(II) que se obtuvo a partir del ligando dppn-TEMPO.<sup>1</sup>



**Figura 4.7.** (a) Estructura molecular del compuesto **124**. (b) Detalles del empaquetamiento cristalino y puentes de hidrógeno  $\text{O1}^{ii}\cdots\text{H2b}$ . Algunos hidrógenos, grupos metilo y  $\text{CF}_3$  se han omitido por claridad.

<sup>18</sup> Nakatsuka, S.; Watanabe, Y.; Kamakura, Y.; Horike, S.; Tanaka, D.; Hatakeyama, T. Solvent-Vapor-Induced Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation of a Triphosphaazatriangulene-based Metal–Organic Framework. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *59*, 1435-1441.

**Tabla 4.2.** Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) representativos en los compuestos **123**, **124** y **125**.

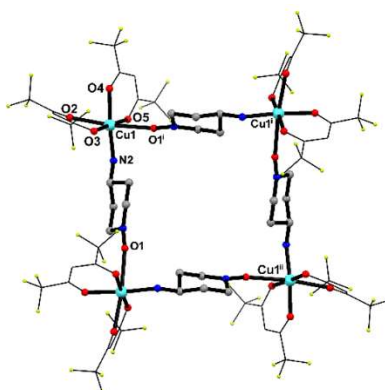
Átomos	<b>123</b>	Átomos	<b>124</b>	Átomos	<b>125</b>
Nd1–N2	2.642(4)	Cu1–N2	1.984(4)	Cu1–N2	1.986(3)
Nd1–O2	2.455(4)	Cu1–O2 <sup>i</sup>	2.625(5)	Cu1–O1 <sup>i</sup>	2.522(2)
Nd1–O3	2.543(4)	Cu1–O2	1.969(4)	Cu1–O2	2.297(2)
Nd1–O4	2.456(4)	Cu1–O3	2.287(7)	Cu1–O3	1.946(2)
Nd1–O5	2.519(3)	Cu1–O4	1.963(4)	Cu1–O4	1.978(2)
Nd1–O6	2.423(3)	Cu1–O5	1.950(4)	Cu1–O5	1.967(3)
Nd1–O7	2.457(3)	N1–O1	1.288(9)	N1–O1	1.283(4)
Nd1–O8	2.477(3)	O2–Cu1–O3	89.3(2)	O2–Cu1–O3	86.49(8)
Nd1–O9	2.449(3)	O2–Cu1–O2 <sup>i</sup>	79.1(2)	O2–Cu1–O1 <sup>i</sup>	173.70(8)
N1–O1	1.289(3)	O2–Cu1–O4	90.7(2)	O2–Cu1–O4	83.22(8)
N3–O10	1.286(5)	O2–Cu1–O5	172.6(2)	O2–Cu1–O5	97.49(8)
Nd1–N2–C5	125.2(3)	O2–Cu1–N2	89.9(2)	O2–Cu1–N2	99.9(1)
		O3–Cu1–O4	81.8(2)	O3–Cu1–O4	90.19(9)
		O3–Cu1–O5	84.0(2)	O3–Cu1–O5	176.03(9)
		O3–Cu1–N2	110.6(2)	O3–Cu1–N2	96.6(1)
		O3–Cu1–O2 <sup>i</sup>	162.1(2)	O3–Cu1–O1 <sup>i</sup>	93.37(9)
		O4–Cu1–O5	91.3(2)	O4–Cu1–O5	90.38(9)
		O4–Cu1–N2	167.7(2)	O4–Cu1–N2	90.38(9)
		O4–Cu1–O2 <sup>i</sup>	84.8(2)	O4–Cu1–O1 <sup>i</sup>	90.48(9)
		O5–Cu1–O2 <sup>i</sup>	108.2(2)	O5–Cu1–O1 <sup>i</sup>	82.69(9)
		O5–Cu1–N2	89.6(2)	O5–Cu1–N2	82.6(1)
		Cu1 <sup>i</sup> ···Cu1 <sup>i</sup>	3.568(1)	Cu1 <sup>i</sup> ···Cu1 <sup>i</sup>	9.544(6)
				Cu1 <sup>i</sup> ···Cu1 <sup>ii</sup>	12.675(6)

Las interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno entre los grupos amino y nitroxilo y entre los grupos metileno y nitroxilo de diferentes unidades de ATEMPO (N2–H2b···O1<sup>iii</sup>, C4–H4B···O1<sup>iii</sup>) conducen a la formación de capas supramoleculares que generan la estructura extendida del complejo (Figura 4.7b). Se observan además otras interacciones de tipo contacto corto F···F (F3···F10a = 2.81(2) Å), y puentes de hidrógeno C<sub>sp3</sub>–H···O y C<sub>sp3</sub>–H···F (distancias CH9c···F2 = 2.635 Å; CH4b···O1 = 2.547). La distancia intramolecular entre átomos de cobre es 3.567(7) Å, mientras que la



intermolecular es considerablemente mayor (9.602(1) Å). La distancia más cercana entre Cu y nitroxilo es de 4.307(6) Å.

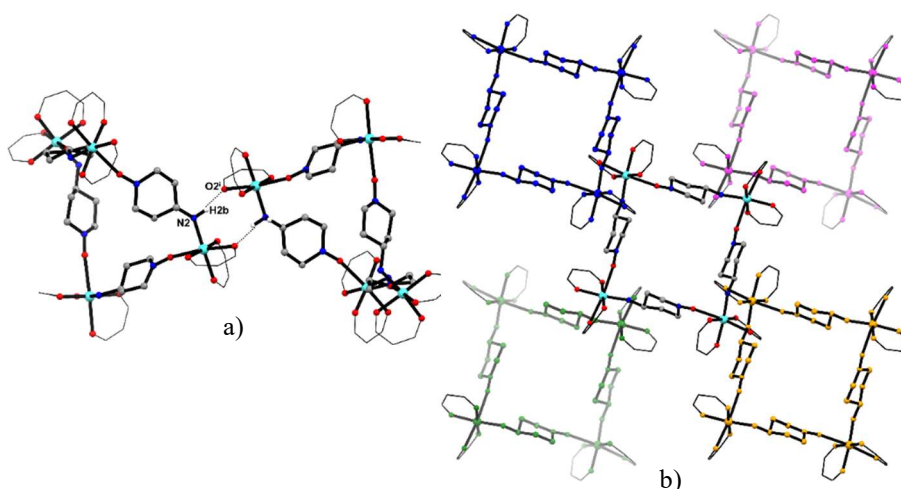
El compuesto **125** cristaliza en el grupo espacial  $P4_2/n$ . Las distancias y ángulos de enlace más significativos se incluyen en la Tabla 4.2. Cada unidad asimétrica está compuesta por una fragmento  $\text{Cu}(\text{hfac})_2$  y otro de ATEMPO unido al metal a través del grupo amino. La operación de simetría del grupo  $P4_2/n$  proporciona una estructura tetramérica en forma de cuadrado (Figura 4.8) en la que el ATEMPO actúa como puente entre centros metálicos por coordinación a través de sus dos centros donadores, dando lugar a una geometría octaédrica alrededor del metal. Las posiciones apicales están ocupadas por dos átomos de O, uno procedente del radical y otro de uno de los ligandos hfac ( $\text{O1}^i$  y  $\text{O2}$ , distancias de enlace de 2.522(2) Å y 2.297(2) Å, respectivamente). El plano basal contiene los 3 átomos de O de hfac restantes y el grupo amino de un ligando ATEMPO, con ángulos de enlace en el intervalo de 82.6(1) a 96.6(1)°. La distancia de enlace N–O· (1.283(4) Å) es similar a la descrita en los compuestos **117** y **121** (1.295(7) y 1.295(7), respectivamente).



**Figura 4.8.** Estructura molecular de **125**. Se han omitido los átomos de H por claridad.

Cada unidad del complejo interactúa con otras cuatro adyacentes a través de puentes de hidrógeno entre los oxígenos de hfac y los grupos amino de

ATEMPO ( $N2-H2B \cdots O2$ ) con una distancia de 3.045(4) Å (Figura 4.9a), dando lugar a un ordenamiento interesante en el que se superponen dos moléculas tetraméricas en la parte de arriba y dos en la parte de abajo (Figura 4.9b). Estas unidades se estabilizan además por interacciones  $N-H \cdots F$  y  $C_{sp^3}-H \cdots F$  (distancias promedio de 2.527 y 2.554, respectivamente). Las distancias más cercanas que se han encontrado entre centros paramagnéticos son: 9.545(9) Å entre átomos de Cu intramoleculares, 4.9751(5) Å entre  $Cu \cdots Cu$  intramoleculares y 6.765(4) Å entre grupos  $N-O \cdot$ .



**Figura 4.9.** (a) Detalles del empaquetamiento cristalino de **125** donde se muestran los puentes de hidrógeno intermoleculares. (b) Estructura resultante de la superposición de unidades de **125**. (Unidades encima del plano en color azul y naranja, por debajo en verde y magenta). Algunos átomos de H, grupos Me y  $CF_3$  se han omitido por claridad.

La estructura obtenida es muy diferente a la generada en el compuesto **117** (Figura 4.1), único ejemplo descrito hasta la fecha de 4-amino-TEMPO y cobre con coordinación en los grupos  $NH_2$  y  $NO \cdot$ . No se han encontrado precedentes de este tipo de estructuras en la bibliografía en los que exista

coordinación directa  $\text{Cu} \cdots \text{ON}$ . Tan solo el complejo  $[\text{CuL}^{\text{Ph}}(\text{hfac})]_4$  **126**,<sup>19</sup> en el que los iones cobre(II) se conectan entre sí a través de los fragmento enamino-cetona y CN del ligando y los grupos  $\text{NO} \cdot$  quedan sin coordinar, presenta una estructura relacionada con la de **125**.

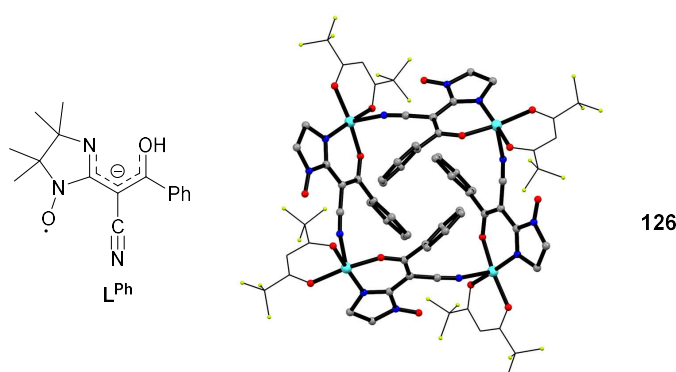


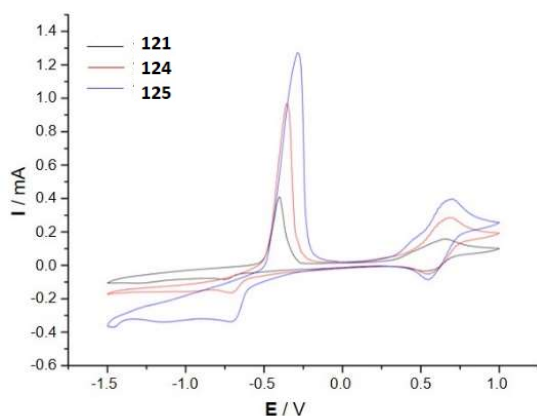
Figura 4.10. Estructura del complejo tetramérico **126**.

#### 4.6 Caracterización electroquímica de los compuestos **121**, **124** y **125**<sup>20</sup>

Se han estudiado las propiedades redox de los compuestos **121**, **124** y **125** mediante voltametría cíclica en disoluciones de acetonitrilo y usando una disolución 0.1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como electrolito fondo. En la Figura 4.11 se muestran los ciclovoltagramas para los 3 complejos. En todos los casos la velocidad de barrido fue de 200 mV/s, tomando datos desde potenciales positivos a negativos.

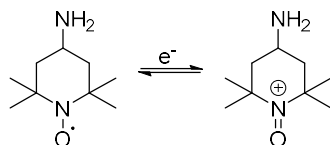
<sup>19</sup> Petrov, P. A.; Romanenko, G. V.; Shvedenkov, Y. G.; Ikorskii, V. N.; Ovcharenko, V. I.; Reznikov, V. A.; Sagdeev, R. Z. Complexes of  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ , and  $\text{Co}^{\text{II}}$  with 2-cyano-2-(1-oxyl-4,4,5,5-tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-R-ethylenolates. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 99-108.

<sup>20</sup> Agradecemos a la profesora Pilar Ocón (Universidad Autónoma de Madrid) su colaboración en la realización de las medidas electroquímicas y de conductividad de los sistemas.



**Figura 4.11.** Ciclovoltograma de los compuestos **121**, **124** y **125**.

Los tres compuestos se comportan de manera similar. Existe un proceso redox reversible a un potencial a media onda de  $E_{1/2} = 0.592, 0.613, 0.616$  V, frente a un electrodo de pseudorreferencia de Ag para los compuestos **121**, **124** y **125**, respectivamente. Este proceso corresponde al fragmento del radical TEMPO y los valores son análogos a los de otros compuestos derivados de TEMPO descritos en bibliografía. La presencia de cobre en la estructura no parece influir en las propiedades redox del radical.<sup>21</sup>



**Esquema 4.1.** Procesos de transferencia electrónica radical – catión oxoammonio en ATEMPO.

<sup>21</sup> (a) Baur, J. E.; Wang, S.; Brandt, M. C. Fast-Scan Voltammetry of Cyclic Nitroxide Free Radicals. *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 3815-3821. (b) Kavala, M.; Boča, R.; Dlháň, L.; Brezová, V.; Breza, M.; Kožíšek, J.; Fronc, M.; Herich, P.; Švorc, L.; Szolcsányi, P. Preparation and Spectroscopic, Magnetic, and Electrochemical Studies of Mono-/Biradical TEMPO Derivatives. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6558-6569.

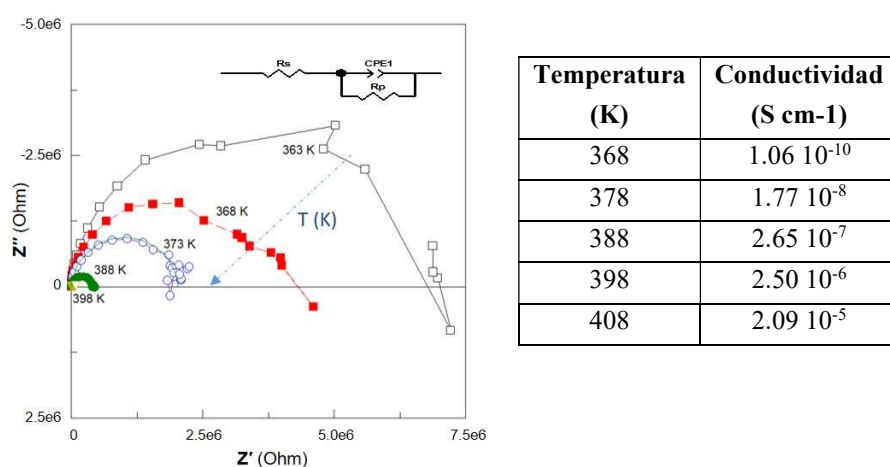
El resto de los procesos redox que se observan son irreversibles y se asignan a los átomos de cobre. De las dos etapas de reducción restantes, la primera (a -0.70 V/Ag) corresponde al proceso de  $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ , mientras que la segunda, mucho más débil, podría pertenecer a la reducción  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^0$ . Aparece además en todos los casos un pico intenso de oxidación que varía en intensidad en cada compuesto dependiendo del número de átomos de cobre incorporados en la estructura (uno para **121**, dos para **124** y cuatro para **125**), con valores de potencial de: -0.40 V, -0.36 V and -0.28 V para **121**, **124** y **125**, respectivamente. Estas ligeras variaciones se deben a la diferente estructura y conformación de los átomos de cobre.<sup>22</sup>

#### 4.7 Estudios de conductividad de los complejos **121**, **124** y **125**

Los cristales de los compuestos **121**, **124** y **125** se machacaron y conformaron en forma de pellets para poder determinar su conductividad iónica mediante medidas de espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS). Estos valores se calcularon usando la gráfica de Nyquist mediante la expresión  $\sigma = L/(R \times A)$ , donde  $\sigma$  es el valor de la conductividad en S/cm, L el grosor del pellet (cm), R es la resistencia electrolítica ( $\Omega$ ) y A el área del electrodo ( $\text{cm}^2$ ). En todos los casos se hicieron medidas en el rango de temperaturas de 298 a 408 K y bajo humedad ambiental (22 % de humedad relativa).

---

<sup>22</sup> (a) Duracková, Z.; Mendiola, M. A.; Sevilla M. T.; Valent, A. Thiohydrazone Copper(II) Complexes. The Relationship Between Redox Properties and Superoxide Dismutase Mimetic Activity. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1999**, *48*, 109-116. (b) Franco, E.; Lopez-Torres, E.; Mendiola, M. A.; Sevilla, M. T. Synthesis, Spectroscopic and Cyclic Voltammetry Studies of Copper(II) Complexes with Open Chain, Cyclic and a New Macrocyclic Thiosemicarbazones. *Polyhedron* **2000**, *19*, 441-451.



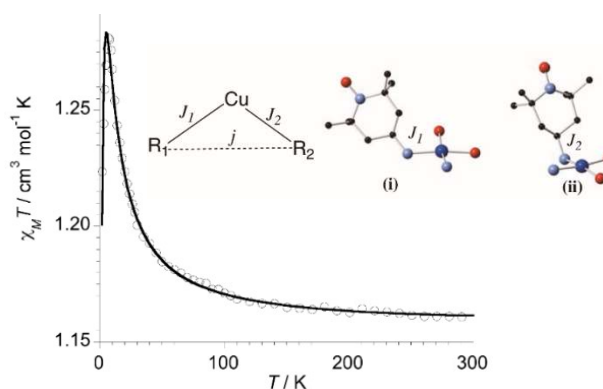
**Figura 4.12.** Gráfica de Nyquist donde se muestran los arcos obtenidos para cada medida (el valor de R corresponde al punto de corte con el eje X). Valores obtenidos de conductividad a las diferentes temperaturas de medida.

Las medidas de conductividad de los compuestos **121** y **124** arrojaron valores de conductividad de entre  $10^{-10}$  -  $10^{-11}$  S cm<sup>-1</sup>, característicos de sistemas totalmente aislantes en los que el transporte iónico es casi nulo. El compuesto **125** presenta un comportamiento similar a bajas temperaturas. Sin embargo, por encima de 368 K su conductividad se incrementa de manera notable. Estos datos se muestran en la Figura 4.12, donde se ve que el corte de la gráfica con el eje X disminuye al aumentar la temperatura. Los valores de conductividad obtenidos aparecen en la tabla de la Figura 4.12. En ella se observa que el aumento de 10 grados en la temperatura de medida produce un incremento de conductividad de prácticamente un orden de magnitud, lo cual muestra una fuerte dependencia de la conductividad con esta propiedad. El valor más alto observado fue de  $2.09 \cdot 10^{-5}$  S cm<sup>-1</sup>, obtenido a una temperatura de 408 K. No se pudieron llevar a cabo medidas a temperaturas más elevadas, ya que por encima de este valor se produce la fusión del compuesto y se ha determinado además por termogravimetría que a partir de 415 K descompone.

## 4.8 Propiedades magnéticas de los compuestos 121-125

### 4.8.1 Compuesto 121

El valor del producto de susceptibilidad magnética ( $\chi_M$ ) y temperatura ( $\chi_M T$ ) obtenido para este compuesto fue de  $1.16 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  a temperatura ambiente, que coincide con lo esperado para tres dobletes de espín magnéticamente aislados (un  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ( $S = 1/2$ ) y dos radicales). Conforme la muestra se enfría, este valor va aumentando hasta un máximo de  $1.28 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  a 5 K, lo cual indica la prevalencia de una interacción ferromagnética que es debida a una correlación Cu-radical ( $J_1$ ). Finalmente, por debajo de 5 K decrece de manera pronunciada, indicando la presencia de interacciones antiferromagnéticas debidas también a una interacción Cu- $\cdot\text{ON}$  ( $J_2$ ). Estos diferentes comportamientos en las interacciones cobre-radical se asignan a las diferentes conformaciones del nitroxilo con respecto al metal en cada uno de los ligandos que forman la estructura de **121** (Figura 4.13).

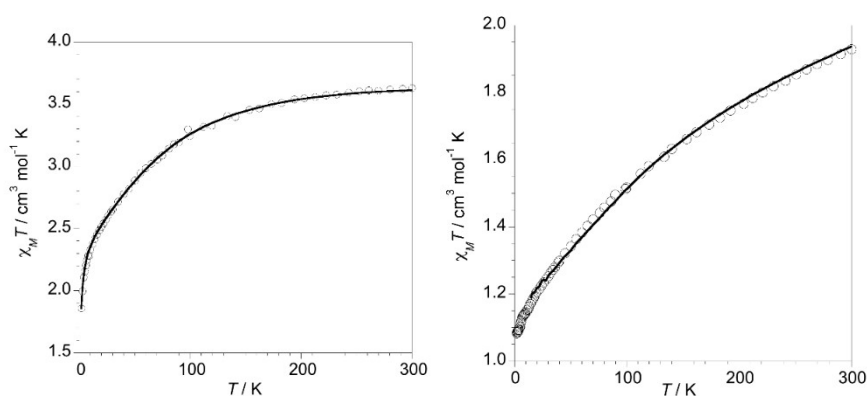


**Figura 4.13.** Representación de  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **121**. Los puntos representan los datos obtenidos en las medidas experimentales.

### 4.8.2 Compuestos 122 y 123

El valor observado de la dependencia térmica de  $\chi_M T$  a temperatura ambiente para el compuesto **122** fue de  $3.60 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ , superior al esperado

para un ion Co(II) hexacoordinado de alto espín ( $S = 3/2$ ) y dos radicales ATEMPO ( $S = 1/2$ ). Este valor disminuye al enfriar de manera continua hasta alcanzar un valor de  $1.85 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  a  $2.0 \text{ K}$  (Figura 4.14a), lo cual es indicativo de interacciones antiferromagnéticas. Este comportamiento se atribuye a un fuerte acoplamiento espín-órbita de primer orden, al igual que ocurre en otros complejos de Co(II) hexacoordinados (se descarta que sea debido a interacciones  $\text{Co}\cdots\text{Co}$  intermoleculares, ya que las unidades de **122** se encuentran bien aisladas entre sí en el cristal, distancia  $\text{Co}\cdots\text{Co}$  de  $10.87 \text{ \AA}$ ). También puede ser debido a interacciones antiferromagnéticas entre los átomos de cobalto y los radicales, aunque el valor de esta contribución sería mucho menor. Las propiedades magnéticas del compuesto **123** aparecen reflejadas en la Figura 4.14b. En ella se observa que el valor del producto  $\chi_M T$  disminuye progresivamente al bajar la temperatura desde 300 hasta 2 K, hasta alcanzar un valor de mínimo de  $1.2 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ . Esto es indicativo de interacciones antiferromagnéticas debidas principalmente al acoplamiento espín-órbita del metal. El valor del acoplamiento magnético entre los átomos metálicos y el radical para **123** es despreciable.

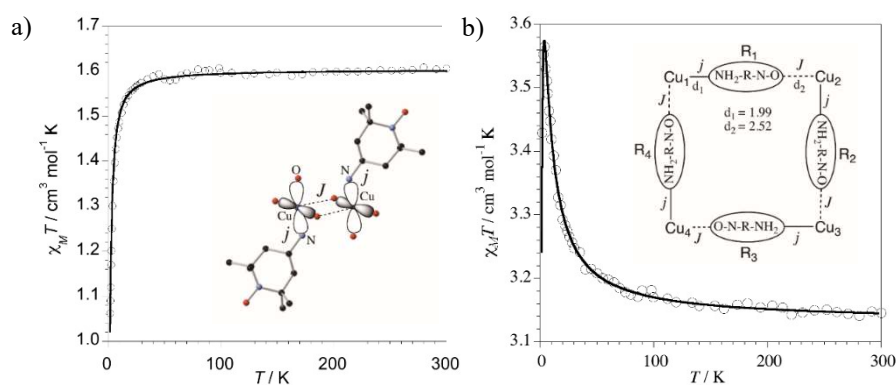


**Figura 4.14.** (a) Representación de  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **122**. (b) Representación de  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **123**. Los puntos representan los datos obtenidos en las medidas experimentales.



### 4.8.3 Compuestos **124** y **125**

El estudio de la variación del producto  $\chi_M T$  en función de la temperatura para el compuesto **124**, siendo  $\chi_M$  el valor de la susceptibilidad magnética para dos átomos  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y dos radicales, muestra que el valor de  $\chi_M T$  a temperatura ambiente es de  $1.60 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ , lo esperado para 4 dobletes de espín magnéticamente aislados. Este valor se mantiene prácticamente constante al enfriar hasta 30 K, temperatura a partir de la cual se produce un importante descenso hasta alcanzar un valor de  $1.05 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$  at 2.0 K (Figura 4.15). Estas características se atribuyen a un sistema que presenta interacciones antiferromagnéticas Cu-Cu muy débiles. Las propiedades magnéticas del compuesto **125** se encuentran representadas en la Figura 4.15b. A temperatura ambiente, el valor de  $\chi_M T$  es de  $3.14 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ , muy cercano al esperado para 8 dobletes de espín magnéticamente aislados (4 Cu ( $S = 1/2$ ) y 4  $\text{NO}\cdot$ ). Al enfriar, este valor va aumentando de manera gradual debido a interacciones ferromagnéticas entre los iones  $\text{Cu}(\text{II})$  y los radicales N-O $\cdot$  directamente unidos al metal hasta llegar a un máximo de  $3.57 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$  a una temperatura de 4K, a partir de la cual decrece debido a interacciones antiferromagnéticas Cu-rad similares a las encontradas para el compuesto **121**.



**Figura 4.15.** (a) Representación de  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **124**. (b) Representación de  $\chi_M T$  vs  $T$  para el compuesto **125**. Los puntos representan los datos obtenidos en las medidas experimentales.

Las propiedades magnéticas del compuesto **120** se encuentran actualmente en investigación.

#### 4.9 Conclusiones

- Se han sintetizado 6 nuevos compuestos de coordinación del radical 4-amino-TEMPO con Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> y Nd<sup>III</sup> con buenos rendimientos.
- El radical actúa como ligando monodentado a través del grupo amino en todos los casos excepto en **125**, donde se genera una estructura tetramérica en forma de cuadrado singular en la que existe coordinación directa Cu-O-N. El ordenamiento espacial de los complejos **121** y **122** da lugar a la formación de redes supramoleculares bidimensionales.
- El complejo **123** es el primer ejemplo de un complejo de lantánido con el ligando ATEMPO. Además, el ion Nd<sup>III</sup> adopta una coordinación poco usual a nueve átomos diferentes: 4 hfac y una unidad de ligando.

## Capítulo 5

### Nuevos procesos en química *click*: Síntesis de 5-triacenil- 1,2,3-triazoles asistida por grupos directores



## 5.1 Introducción

Los 1,2,3-triazoles son un tipo de heterociclos muy importantes en la química actual por sus aplicaciones en numerosos campos como la síntesis de fármacos, la bioquímica y la ciencia de los materiales.<sup>1</sup> Además, este tipo de compuestos también se emplean como ligandos en reacciones de catálisis,<sup>2</sup> como auxiliares para la activación de enlaces C-H<sup>3</sup> y como precursores de carbenos en varios procesos sintéticos.<sup>4</sup> Su síntesis más común consiste en una reacción de cicloadición entre azidas y alquinos descubierta por Huisgen en 1963,<sup>5</sup> y cuya versión para alquinos terminales catalizada por sales de cobre(I), descrita de manera independiente por Sharpless y colaboradores,<sup>6</sup> y Meldal, Fokin y

<sup>1</sup> (a) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696-2718. (b) Huo, J.; Hu, H.; Zhang, M.; Hu, X.; Chen, M.; Chen, D.; Liu, J.; Xiao, G.; Wang, Y.; Wena, Z. A Mini Review of the Synthesis of Poly-1,2,3-Triazole-Based Functional Materials. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2281-2287. (c) Xu, Z.; Zhao, S.-J.; Liu, Y. 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Potential Anticancer Agents: Current Developments, Action Mechanisms and Structure-Activity Relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111700. (d) Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G.; Singh, J. CuAAC-Ensembled 1,2,3-Triazole-Linked Isosteres as Pharmacophores in Drug Discovery: Review. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 5610-5635.

<sup>2</sup> Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. Triazole-Au(I) Complexes: A New Class of Catalysts with Improved Thermal Stability and Reactivity for Intermolecular Alkyne Hydroamination. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100-12102.

<sup>3</sup> (a) Ye, X.; He, Z.; Ahmed, T.; Weise, K.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. 1,2,3-Triazoles as Versatile Directing Group for Selective sp<sup>2</sup> and sp<sup>3</sup> C-H Activation: Cyclization vs Substitution. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712-3716. (b) Gu, Q.; Al Mamari, H. H.; Graczyk, K.; Diers, E.; Ackermann, L. Iron-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H and C(sp<sup>3</sup>)-H Arylation by Triazole Assistance. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3868-3871.

<sup>4</sup> (a) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. Transition-Metal-Catalyzed Denitrogenative Transannulation: Converting Triazoles into other Heterocyclic Systems. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 862-872. (b) Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V. Versatile Reactivity of Rhodium-Iminocarbenes Derived from *N*-Sulfonyl Triazoles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1371-1373.

<sup>5</sup> (a) Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-632. (b) Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3 Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 633-696.

<sup>6</sup> Rostovstev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

colaboradores<sup>7</sup> en 2002, permite la obtención de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos mediante una metodología regioespecífica, eficiente y con una elevada tolerancia a una gran diversidad de grupos funcionales y medios de reacción. Estas características hacen que la reacción se haya convertido en la actualidad en el arquetipo de la química *click*.<sup>8</sup>

El éxito de esta transformación radica en que la aromaticidad del heterociclo formado hace que el proceso sea fuertemente exergónico, así como en la compatibilidad de los grupos funcionales alquino y azida con una gran variedad de transformaciones sintéticas, lo que posibilita la aplicación de la reacción incluso en medios biológicos.<sup>9</sup> El mecanismo de esta reacción parte de la formación de un complejo muy reactivo entre la azida, el alquino y dos átomos de cobre(I), que se completa por coordinación de los ligandos apropiados o grupos coordinantes presentes en los reactivos.<sup>10</sup> La alta reactividad de este

---

<sup>7</sup> (a) Tornøe C. W.; Meldal M. Peptidotriazoles: Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions on Solid-Phase. In *Peptides: The Wave of the Future*; Lebl, M.; Houghten, R.A., Eds.; Springer: Dordrecht, 2001. (b) Tomoe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

<sup>8</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a few Good Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

<sup>9</sup> (a) Musumeci, F.; Schenone, S.; Desogus, A.; Nieddu, E.; Deodato, D.; Botta, L. Click Chemistry, A Potent Tool in Medicinal Sciences. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 2022-2050. (b) Maruani, A.; Richards, D. A.; Chudasama, V. Dual Modification of Biomolecules. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6165-6178. (c) Pickens, C. J.; Johnson, S. N.; Pressnall, M. M.; Leon, M. A.; Berkland, C. J. Practical Considerations, Challenges, and Limitations of Bioconjugation via Azide-Alkyne Cycloaddition. *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29*, 686-701. (d) Chio, T. I.; Bane, S. L. Click Chemistry Conjugations. In *Methods in Molecular Biology. Antibody-Drug Conjugates*; Turney, N. L., Ed.; Springer Protocols: New York, USA, 2020; Vol. 2078, pp 83-97.

<sup>10</sup> (a) Kalvet, I.; Tammiku-Taul, J.; Mäeorg, U.; Tamm, K.; Burk, P.; Sikk, L. NMR and DFT Study of the Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition Reaction: H/D Scrambling of Alkynes and Variable Reaction Order of the Catalyst. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1804-1808. (b) Özkılıç, Y.; Tüzün, N. S. A DFT Study on the Binuclear CuAAC Reaction: Mechanism in Light of New Experiments. *Organometallics* **2016**, *35*, 2589-2599. (c) Lin, Y.-C.; Chen, Y.-Z.; Shih, T.-Y.; Chen, Y.-H.; Lai, Y.-C.; Chiang, M. C.; Senadi, G. C.; Chen, H.-Y.; Chen, H.-Y. Mechanistic Study in Click Reactions by Using (*N*-

complejo es clave para que la reacción se desencadene incluso a concentraciones muy bajas de catalizador. A lo largo de las últimas décadas ha existido una gran controversia con respecto a cuál es el mecanismo de la reacción. La propuesta aceptada actualmente se puede representar a través del ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 5.1.<sup>11</sup>

Según cálculos teóricos y estudios cinéticos, para que la reacción tenga lugar es necesaria la presencia de al menos dos átomos de Cu(I) que forman un complejo inicial con el acetileno (**127**) y al que se une posteriormente una unidad de la azida para iniciar la cicloadición.<sup>12</sup> La naturaleza de este complejo con la azida (**128** ó **128'**) aún no se conoce debido a su elevada reactividad. La participación de varias unidades del metal se ha corroborado por el aislamiento de especies dinucleares de cobre como intermedios de la reacción.<sup>13</sup>

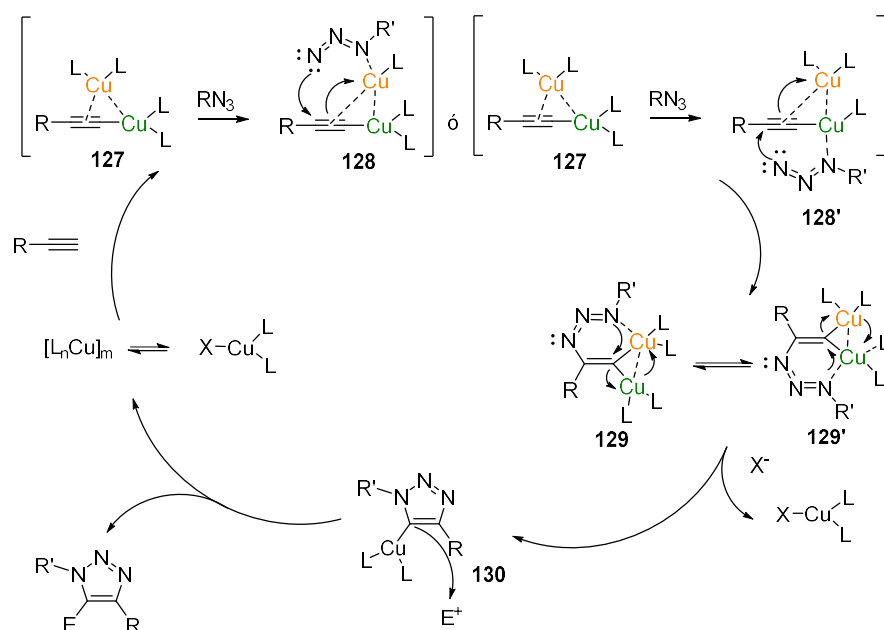
---

Heterocyclic carbene)Copper(I) Complexes: Anionic Effects. *Organometallics* **2019**, *38*, 223-230.

<sup>11</sup> Meldal, M.; Diness, F. Recent Fascinating Aspects of the CuAAC Click Reaction. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 569-584.

<sup>12</sup> (a) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015. (c) Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Heaney, H. Experimental Evidence for the Involvement of Dinuclear Alkynylcopper(I) Complexes in Alkyne-Azide Chemistry. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 6278-6284.

<sup>13</sup> (a) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* **2013**, *340*, 457-460. (b) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of Bis(Copper) Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne “Click reaction”. *Sci. Adv.* **2015**, *1*, e1500304. (c) Ziegler, M. S.; Lakshmi, K. V.; Tilley, T. D. Dicopper Cu(I)Cu(I) and Cu(I)Cu(II) Complexes in Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5378-5386.



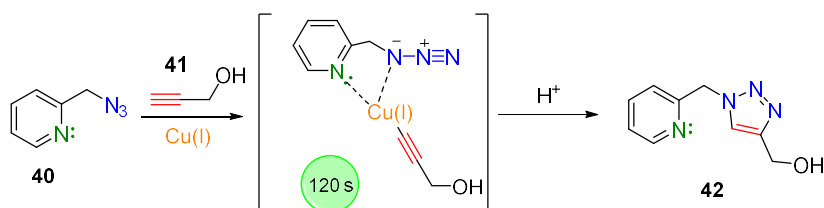
**Esquema 5.1.** Mecanismo de la reacción CuAAC basado en el propuesto en la referencia 11.

Se ha demostrado que la presencia de grupos funcionales con capacidad coordinante próximos al grupo  $N_3$  en reacciones CuAAC influye de manera determinante en la velocidad de la transformación debido a su capacidad de quelación, que permite la preorganización de los reactivos y aumenta la electrofilia de la azida.<sup>14</sup> El ejemplo más representativo es la reacción de la picolil azida **40** con el alcohol propargílico **41** catalizada por  $Cu(OAc)_2$ , donde la formación del correspondiente anillo triazólico tiene lugar en tan solo 120 segundos (Esquema 5.2).<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Kuang, G.-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. Chelation-Assisted, Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540-6548.

<sup>15</sup> Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. Apparent Copper(II)-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4954-4957.





**Esquema 5.2.** Efecto de aceleración de azidas quelantes en química *click* mediante formación de un precomplejo de Cu en la reacción entre **40** y **41**.

Uno de los pasos clave en el ciclo catalítico de la reacción CuAAC es la formación del complejo **130** (Esquema 5.1), que en presencia de una fuente de protones reacciona generando el correspondiente triazol 1,4-disustituido. Análogamente, enfrenteado al electrófilo adecuado, este complejo puede reaccionar dando lugar a un triazol 1,4,5-trisustituido. A este tipo de reacciones se les conoce como reacciones CuAAC interrumpidas.

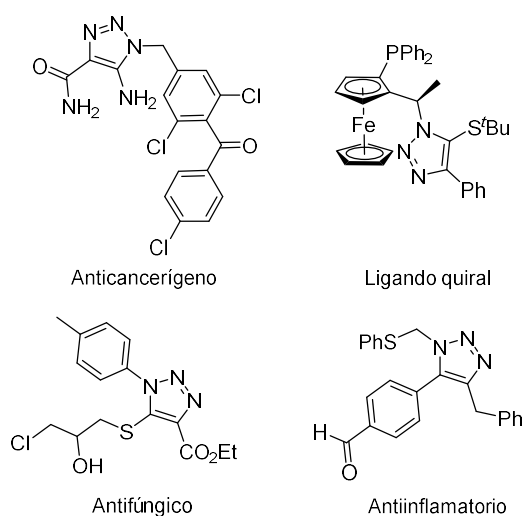
Los 1,2,3-triazoles 1,4,5-funcionalizados son compuestos muy relevantes, ya que están presentes en numerosos compuestos sintéticos con diversas actividades biológicas, como anticancerígenos,<sup>16</sup> antifúngicos<sup>17</sup> o antiinflamatorios<sup>18</sup> y forman parte, además, de ligandos quirales empleados en síntesis orgánica (Figura 5.1).<sup>19</sup>

<sup>16</sup> Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole, K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. Identification and Characterization of Human Metabolites of CAI [5-Amino-1-(4'-Chlorobenzoyl-3,5-Dichlorobenzyl)-1,2,3-Triazole-4-Carboxamide]. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, *24*, 799-806.

<sup>17</sup> Morzherin, Y.; Prokhorova, P. E.; Musikhin, D. A.; Glukhareva, T. V.; Fan, Z. 2-Hydroxypropyl Derivatives of 1,2,3-Thiadiazole and 1,2,3-Triazole: Synthesis and Antifungal Activity. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 715-722.

<sup>18</sup> De Simone, R.; Chini, M. G.; Bruno, I.; Riccio, R.; Mueller, D.; Werz, O.; Bifulco, G. Structure-Based Discovery of Inhibitors of Microsomal Prostaglandin E<sub>2</sub> Synthase-1,5-Lipoxygenase and 5-Lipoxygenase-Activating Protein: Promising Hits for the Development of New Anti-inflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1565-1575.

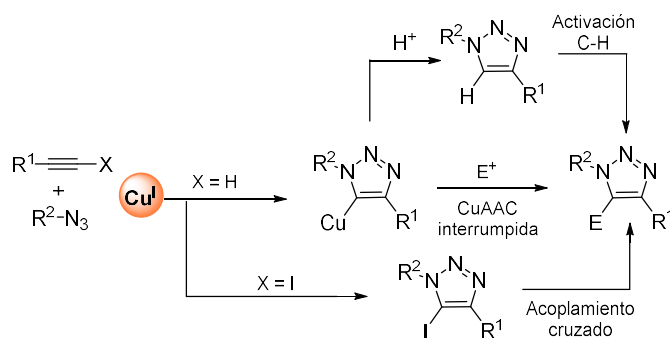
<sup>19</sup> Oura, I.; Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-i. Highly *Endo*-Selective and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylide with  $\alpha$ -Enones Catalyzed by a Silver(I)/ThioClickFerrophos Complex. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752-1755.



**Figura 5.1.** Triazoles 1,4,5-trisustituidos con aplicaciones relevantes.

Su síntesis mediante una reacción CuAAC directa es un procedimiento complejo debido a la elevada barrera energética de alquinos internos y a la dificultad de regiocontrol. En la actualidad existen tres metodologías principales para la obtención de 1,2,3-triazoles trisustituidos a través de procesos CuAAC (Esquema 5.3):

- Síntesis directa mediante cicloadición entre azidas y alquinos internos.
- Reacciones de arilación de triazoles disustituidos.
- Interceptación de intermedios de reacción mediante reactivos electrofílicos.



**Esquema 5.3.** Metodologías de síntesis de triazoles trisustituidos asistidas por Cu<sup>I</sup>.

Debido a los efectos estéricos y electrónicos, los alquinos internos son mucho menos reactivos que los alquinos terminales, sin embargo, se han desarrollado métodos que permiten sintetizar triazoles 1,4,5-trisustituídos mediante una reacción directa entre estos compuestos y organoazidas. En 2005, Fokin y colaboradores describieron la reacción de cicloadición entre la bencil azida y difenilacetileno en presencia del catalizador  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , obteniendo el correspondiente triazol 1,4,5-trisustituído con un rendimiento de 80 % (Esquema 5.4a).<sup>20</sup> El problema reside en que tan solo es posible controlar la regioselectividad cuando los alquinos contienen grupos donadores de enlace de hidrógeno.<sup>21</sup> Además de catalizadores de rutenio, se ha descrito este tipo de reacciones de cicloadición con tioalquinos internos en presencia de un catalizador de iridio (Esquema 5.4b).<sup>22</sup> De especial interés es la reacción entre azidas y haloalquinos, donde es posible obtener el correspondiente 5-halotriazol a través de una transformación limpia y rápida en presencia de catalizadores de cobre<sup>23</sup> (Esquema 5.4c) o iridio.<sup>24</sup> Estos compuestos son intermedios sintéticos muy importantes, ya que a partir de ellos se pueden preparar diversos triazoles completamente sustituidos mediante reacciones de acoplamiento como las de Heck o Suzuki.<sup>25</sup>

<sup>20</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.

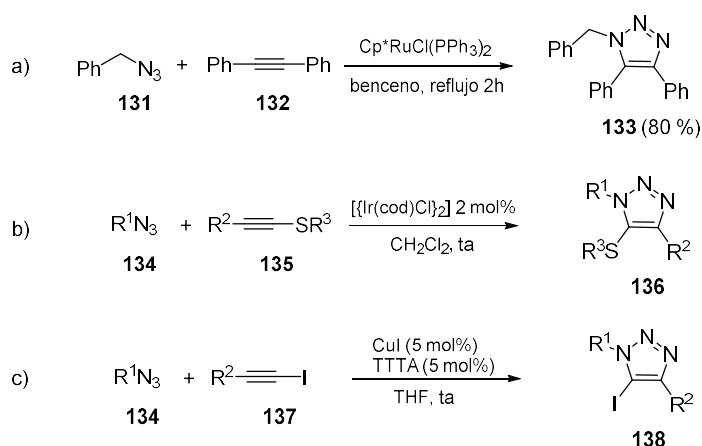
<sup>21</sup> Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia G.; Fokin, V. V. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.

<sup>22</sup> Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1877-1880.

<sup>23</sup> Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021.

<sup>24</sup> Rasolofonjatovo, E.; Theeramunkong, S.; Bouriaud, A.; Kolodych, S.; Chaumontet, M.; Taran, F. Iridium-Catalyzed Cycloaddition of Azides and 1-Bromoalkynes at Room Temperature. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4698-4701.

<sup>25</sup> (a) Deng, J.; Wu, Y.-M.; Chen, Q.-Y. Cross-Coupling Reaction of Iodo-1,2,3-triazoles Catalyzed by Palladium. *Synthesis* **2005**, 2730-2738. (b) Pantelev, J.; Geyer, K.;



**Esquema 5.4.** Ejemplos representativos de reacciones de cicloadición con alquinos internos.

Otra manera de obtener triazoles completamente sustituidos es mediante reacciones de arilación directa de triazoles 1,4-disustituidos. En el año 2007, Grevorgyan y colaboradores describieron la reacción de arilación de triazoles con diferentes haluros de arilo empleando un catalizador de paladio.<sup>26</sup> Esta reacción puede llevarse a cabo también con cloruros<sup>27</sup> y bromuros de arilo variando las condiciones de reacción.<sup>28</sup>

Existen otros ejemplos de obtención de triazoles multisustituidos con reacciones diferentes a la CuAAC. Los organocatalizadores, un tipo de sistemas

Aguilar-Aguilar, A.; Wang, L.; Lautens, M. C–H Bond Functionalization in the Synthesis of Fused 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5092-5095.

<sup>26</sup> Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Grevorgyan, V. Direct Pd-Catalyzed Arylation of 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336.

<sup>27</sup> (a) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Microwave-Assisted Palladium-Catalyzed Direct Arylation of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles with Aryl Chlorides. *Chem. – Asian J.* **2007**, *2*, 1430-1435. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Born, R. Palladium-Catalyzed Direct Arylations of 1,2,3-Triazoles with Aryl Chlorides using Conventional Heating. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741-748.

<sup>28</sup> Ackermann, L.; Vicente, R. Catalytic Direct Arylations in Polyethylene Glycol (PEG): Recyclable Palladium(0) Catalyst for C–H Bond Cleavages in the Presence of Air. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4922-4925.

desarrollados con el objetivo de aplicar la reacción directamente en medios orgánicos, son capaces de promover la cicloadición evitando la toxicidad que provocan los compuestos metálicos en la célula.<sup>29</sup> Otra transformación interesante es la reacción entre azidas y acetiluros de metales de transición diferentes a cobre, que dan lugar a 5-metal-triazoles que, en presencia de un electrófilo proporcionan triazoles multisustituídos.<sup>30</sup>

De entre las metodologías para generar triazoles completamente sustituidos, la interrupción de la reacción CuAAC con especies electrofílicas no ha recibido el mismo nivel de atención que la cicloadición con alquinos internos o las reacciones de acoplamiento hasta los últimos años, a pesar de que este tipo de reacciones constituyen la manera más directa de acceder a estos productos. El primer ejemplo de estas transformaciones lo describieron Wu y colaboradores en 2005 al conseguir atrapar el intermedio triazólico **130** empleando ICl como electrófilo, aislando el correspondiente 5-yodo-triazol con buenos rendimientos.<sup>31</sup> Esta metodología se ha aplicado posteriormente a procesos afines, como la síntesis de 5-alil-triazoles utilizando como electrófilo yoduros de

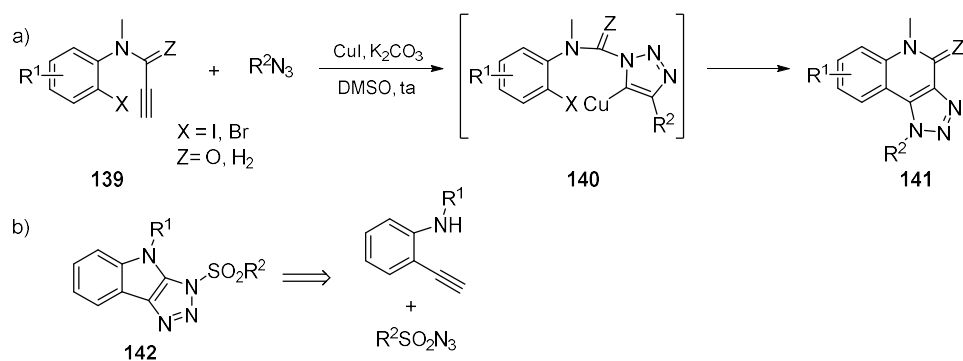
<sup>29</sup> (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. Amino Acid-Catalyzed Cascade [3+2]-Cycloaddition/Hydrolysis Reactions Based on the Push–Pull Dienamine Platform: Synthesis of Highly Functionalized NH-1,2,3-Triazoles. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 9143-9147. (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. Organocatalytic Enamide-Azide Cycloaddition Reactions: Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 3584-3587. (c) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Ketones and Azides with Water as a Solvent. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384-2388.

<sup>30</sup> (a) Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. Direct Synthesis of 1,4-Disubstituted-5-Alumino-1,2,3-Triazoles: Copper-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and Mixed Aluminum Acetylides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2607-2610. (b) Worrell, B. T.; Ellery, S. P.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Bismuth(III) Acetylides with Organic Azides: Synthesis of Stable Triazole Anion Equivalents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13037-13041.

<sup>31</sup> Wu, Y.-M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q.-Y. Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt. *Synthesis* **2005**, 1314-1318.

arilo.<sup>32</sup> En todos los casos, se requerían cantidades estequiométricas del catalizador.

No fue hasta 2012 cuando se realizó la primera reacción CuAAC interrumpida con la participación de cantidades catalíticas de la especie de cobre. En el acoplamiento intramolecular tándem CuAAC/Ullmann de **139**, la cercanía geométrica entre el haluro y la posición nucleófila resulta clave para atrapar el intermedio triazol-Cu **140**, dando lugar al compuesto policíclico **141** (Esquema 5.5a).<sup>33</sup> A través de la misma estrategia se ha sintetizado el compuesto **142**,<sup>34</sup> donde el intermedio se captura mediante una reacción de aminación intramolecular (Esquema 5.5b).



**Esquema 5.5.** Reacciones CuAAC interrumpidas intramolecularmente.

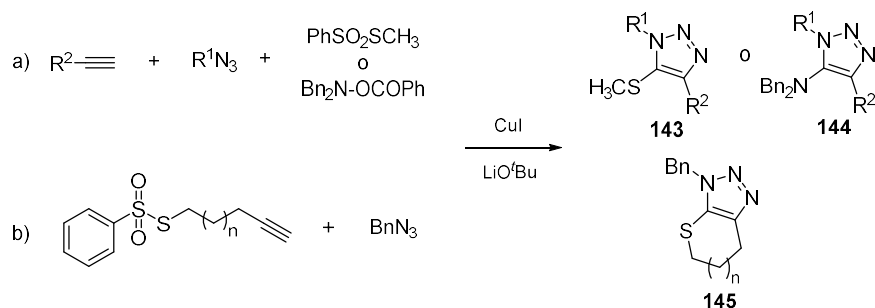
Se han diseñado además otros procedimientos para acceder a los triazoles heterofuncionalizados **143** y **144** usando como electrófilos las especies PhSO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y Bn<sub>2</sub>N-OCOPh, que atrapan el intermedio triazol-Cu de manera

<sup>32</sup> Zhang, X.; Hsung, R. P.; Li, H. A Triazole-Templated Ring-Closing Metathesis for Constructing Novel Fused and Bridged Triazoles. *Chem. Commun.* **2007**, 2420-2422.

<sup>33</sup> Cai, Q.; Yan, J.; Ding, K. A CuAAC/Ullmann C–C Coupling Tandem Reaction: Copper-Catalyzed Reactions of Organic Azides with *N*-(2-Iodoaryl)propiolamides or 2-Iodo-*N*-(prop-2-ynyl)benzenamines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3332-3335.

<sup>34</sup> Xing, Y.; Sheng, G.; Wang, J.; Lu, P.; Wang, Y. Preparation of Triazoloindoles via Tandem Copper Catalysis and Their Utility as  $\alpha$ -Imino Rhodium Carbene Precursors. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1244-1247.

intermolecular (Esquema 5.6a).<sup>35</sup> Estas reacciones se llevan a cabo en atmósfera inerte y necesitan que exista en el medio una base fuerte (*tert*-butóxido de litio, LiO<sup>t</sup>Bu) para evitar la protonación del intermedio. Dicha metodología se ha aplicado también a la síntesis de los sistemas fusionados **145** (Esquema 5.6b).



**Esquema 5.6.** Síntesis de triazoles 5-heterofuncionalizados.

La introducción de átomos de fósforo como sustituyentes en anillos de triazol es de gran importancia por la relevancia de estos compuestos en la química médica y biológica.<sup>36</sup> En 2013, Li, Zhang y colaboradores desarrollaron un proceso tándem CuAAC/fosfonilación, con el que se consigue aislar los triazoles P-funcionalizados **146** mediante una estrategia sencilla que se lleva a cabo en presencia de aire.<sup>37</sup> A través de procedimientos similares CuAAC/acoplamiento C-C, se han conseguido sintetizar también diversos 5-alkinil-triazoles **147**.<sup>38</sup> La

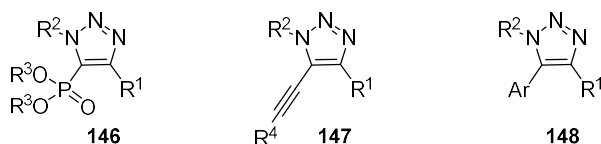
<sup>35</sup> Wang, W.; Peng, X.; Wei, F.; Tung, C.-H.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click Reaction: Synthesis of Diverse 5-Hetero-Functionalized Triazoles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 649-653.

<sup>36</sup> Demmer, C. S.; Krogsgaard-Larsen, N.; Bunch, L. Review on Modern Advances of Chemical Methods for the Introduction of a Phosphonic Acid Group. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981-8006.

<sup>37</sup> Li, L.; Hao, G.; Zhu, A.; Fan, X.; Zhang, G.; Zhang, L. A Copper(I)-Catalyzed Three-Component Domino Process: Assembly of Complex 1,2,3-Triazolyl-5-Phosphonates from Azides, Alkynes, and *H*-Phosphates. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 14403-14406.

<sup>38</sup> (a) Yang, D.; Fu, N.; Liu, Z.; Li, Y.; Chen, B. A Convenient Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition/Coupling of Alkynes, Phenylboronic Acids, and Sodium Azide Catalyzed by Cu(I)/Cu(II). *Synlett* **2007**, 278-282. (b) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. Copper-Catalysed Multicomponent Click Synthesis of 5-Alkynyl 1,2,3-Triazoles under Ambient Conditions. *Synlett* **2012**,

unión de anillos aromáticos directamente a la posición 5 de triazoles mediante reacción CuAAC interrumpida es compleja debido a la baja electrofilia de los haluros de arilo. Para la síntesis de estos compuestos, se ha establecido una metodología de transmetalación triazol-Cu/triazol-Pd que, en presencia de una fosfina, permite obtener los correspondientes triazoles 5-aryl-funcionalizados **148** con rendimientos de hasta el 98 % (Figura 5.2).<sup>39</sup>



**Figura 5.2.** Triazoles completamente funcionalizados mediante reacciones CuAAC interrumpidas.

En los últimos 4 años, la síntesis de triazoles completamente sustituidos mediante reacciones CuAAC interrumpidas ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia y nivel de generalidad, habiéndose descrito numerosos procesos para introducir en la posición 5 del triazol una gran variedad de grupos funcionales, como tributilestannano **149**,<sup>40</sup> *tert*-butil disulfuro **150**,<sup>41</sup> bencilo **151**,<sup>42</sup> 1,1-

23, 2179-2182. (c) Li, L.; Fan, X.; Zhang, Y.; Zhu, A.; Zhang, G. Controllable Synthesis of Bis(1,2,3-Triazole)s and 5-Alkynyl-Triazoles via Temperature Effect on Copper-Catalyzed Huisgen Cycloaddition. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9939-9946. (d) Wang, W.; Wei, F.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Three-Component Click/Alkynylation: One-Pot Synthesis of 5-Alkynyl-1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4158-4161.

<sup>39</sup> Wei, F.; Li, H.; Song, C.; Ma, Y.; Zhou, L.; Tung, C.-H.; Xu, Z. Cu/Pd-Catalyzed, Three-Component Click Reaction of Azide, Alkyne, and Aryl Halide: One-Pot Strategy toward Trisubstituted Triazoles. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2860-2863.

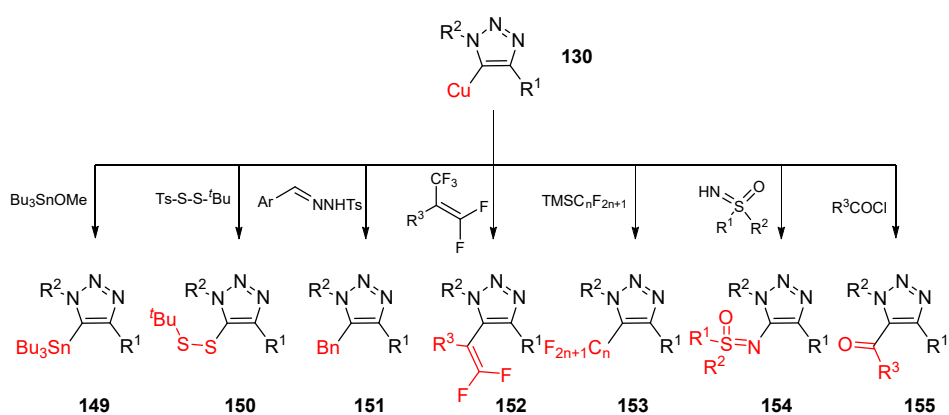
<sup>40</sup> Wei, F.; Zhou, T.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. Bench-Stable 5-Stannyl Triazoles by a Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click Reaction: Bridge to Trifluoromethyltriazoles and Trifluoromethylthiotriazoles. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2098-2101.

<sup>41</sup> Wang, W.; Lin, Y.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Three-Component Click/Persulfuration Cascade: Regioselective Synthesis of Triazole Disulfides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2956-2959.

<sup>42</sup> Zhang, Z.; Zhou, Q.; Ye, F.; Xia, Y.; Wu, G.; Hossain, M. L.; Zhang, Y.; Wang, J. Copper(I)-Catalyzed Three-Component Coupling of *N*-Tosylhydrazones, Alkynes and



difluoroolefinas **152**,<sup>43</sup> perfluoroalquilos **153**,<sup>44</sup> sulfoximinas **154**,<sup>45</sup> y acilos **155** (Esquema 5.7).<sup>46</sup>



**Esquema 5.7.** Ejemplos recientes de triazoles 1,4,5-trifuncionalizados obtenidos mediante reacciones CuAAC interrumpidas.

Como ya se ha comentado anteriormente, la reacción CuAAC es mucho más rápida para azidas con grupos quelantes. Sin embargo, el uso de compuestos de esta naturaleza en reacciones CuAAC interrumpidas ha recibido una menor atención, limitándose a procesos intramoleculares. En la síntesis de los compuestos **157** y **159**, los grupos amida de **156** y Ts-S en **158** se encuentran en

Azides: Synthesis of Trisubstituted 1,2,3-Triazoles. *Adv. Synth. Cat.* **2015**, *357*, 2277-2286.

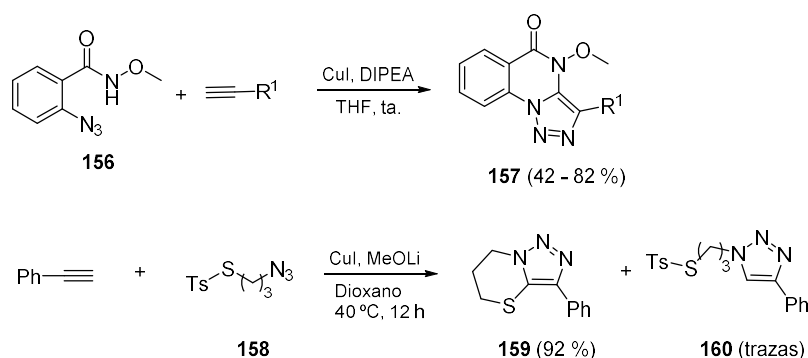
<sup>43</sup> Zhang, Z.; Zhou, Q.; Yu, W.; Li, T.; Zhang, Y.; Wang, J. Cu(I)-Catalyzed Three-Component Coupling of Trifluoromethyl Ketone *N*-Tosylhydrazones, Alkynes and Azides: Synthesis of Difluoromethylene Substituted 1,2,3-Triazoles. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 387-391.

<sup>44</sup> (a) Pak, K.; Cheung, S.; Tsui, G. C. Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click Reaction with TMSCF<sub>3</sub>: Synthesis of 5-Trifluoromethyl 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2881-2884. (b) Zhu, A.; Xing, X.; Wang, S.; Yuan, D.; Zhu, G.; Geng, M.; Guo, Y.; Zhang, G. Li, L. Multi-Component Syntheses of Diverse 5-Fluoroalkyl-1,2,3-Triazoles Facilitated by Air Oxidation and Copper Catalysis. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3407-3412.

<sup>45</sup> Xu, J.; Song, Q. Synthesis of Fully-Substituted 1,2,3-Triazoles via Copper(I)-Catalyzed Three-Component Coupling of Sulfoximines, Alkynes and Azides. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 938-942.

<sup>46</sup> Larin, E. M.; Lautens, M. Intramolecular Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click-Acylation Domino Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13438-13442.

la posición adecuada para interactuar con el intermedio de Cu a través de reacciones tándem que permiten obtener triazoles fusionados con buenos rendimientos (Esquema 5.8).<sup>47</sup> El tiempo de reacción requerido para la síntesis de **159** es de 12 horas, no observándose aceleración con respecto a una azida convencional, debido probablemente a la baja capacidad de coordinación al cobre del átomo de azufre. Por el contrario, la presencia del grupo amida en **156** provoca una transformación completa a **157** en tan solo una hora a temperatura ambiente.



**Esquema 5.8.** Síntesis de **157** y **159** mediante reacción *click* tándem.

Además de los triazoles, otros grupos nitrogenados que han resultado claves en el avance de la química son los triacenos, sistemas lineales que contienen tres átomos de nitrógeno encadenados y que se emplean como grupos

<sup>47</sup> (a) Selvaraju, M. Sun, C.-M. One-Pot Synthesis of Triazoloquinazolinones via Copper-Catalyzed Tandem Click and Intramolecular C-H Amidation. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1329-1336. (b) Wang, W.; Huang, S.; Yan, S.; Sun, X.; Tung, C.-H.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click/Sulfenylation Cascade: One-Pot Synthesis of Sulfur Cycle Fused 1,2,3-Triazoles. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 445-448.

protectores en síntesis de productos naturales,<sup>48</sup> en la síntesis de polímeros<sup>49</sup> y que han sido ampliamente estudiados por su potencial anticancerígeno gracias a la facilidad de formar sales de diazonio que actúan como compuestos alquilantes del ADN.<sup>50</sup>

Sin embargo, apenas existen en la bibliografía ejemplos de compuestos que contengan grupos triacénilo y 1,2,3-triazolilo en su estructura. Es el caso de los compuestos **162** y **164**, el primero de ellos obtenido con 1.6 % de rendimiento por ciclación y posterior deshidratación del bistraceno **161** procedente de la reacción entre una metilcetona con dos unidades de fenilazida (Esquema 5.9a).<sup>51</sup> El producto **164**, procede del acoplamiento azo entre la sal de diazonio **163** y una amina primaria o secundaria (Esquema 5.9b).<sup>52</sup> El resultado es un triazol 4,5-difuncionalizado en el que el resto triacénilo se sitúa en la posición 5 del mismo. Para este último compuesto, se han encontrado propiedades anticancerígenas destacables cuando los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos metilo. Este hecho hace

<sup>48</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Li, H.; Koumbis, A. E.; Hughes, R.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Ramanjulu, J. M.; Brase, S.; Solomon, M. E. Total Synthesis of Vancomycin-Part 2: Retrosynthetic Analysis, Synthesis of Amino Acid Building Blocks and Strategy Evaluations. *Chem. – Eur. J.* **1999**, *5*, 2602-2621. (b) Sonousi, A.; Crich, D. Selective Protection of Secondary Amines as the *N*-Phenyltriazenes. Application to Aminoglycoside Antibiotics. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4006-4009.

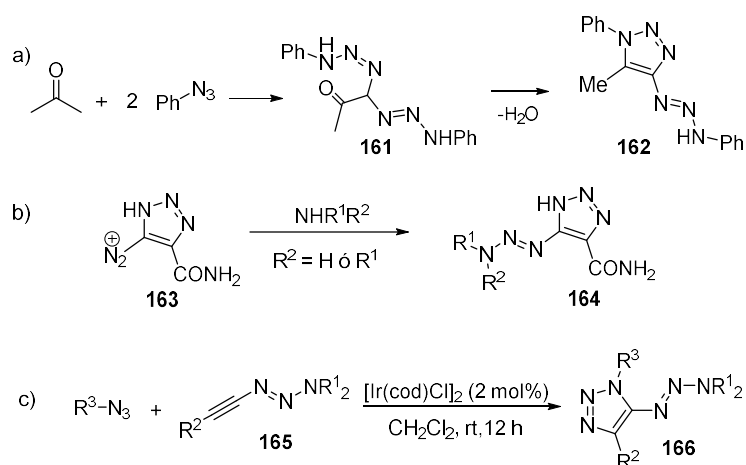
<sup>49</sup> Mitu, B.; Matei, A.; Filipescu, M.; Papavlu, A. P.; Bercea, A.; Lippert, T.; Dinescu, M. Ferrocene Pixels by Laser-Induced Forward Transfer: Towards Flexible Microelectrode Printing. *J. Phys. D: App. Phys.* **2017**, *50*, 115601/1-9.

<sup>50</sup> (a) Connors, T. A.; Goddard, P. M.; Merai, K.; Ross, W. C. J.; Wilman, D. E. V. Tumour Inhibitory Triazenes: Structural Requirements for an Active Metabolite. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *25*, 241-246. (b) Rouzer, C. A.; Sabourin, M.; Skinner, T. L.; Thompson, E. J.; Wood, T. O.; Chmurny, G. N.; Klose, J. R.; Roman, J. M.; Smith, R. H.; Michejda, C. J. Oxidative Metabolism of 1-(2-Chloroethyl)-3-alkyl-3-(methylcarbamoyl)triazenes: Formation of Chloroacetaldehyde and Relevance to Biological Activity. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 172-178. (c) Francisco, A. P.; Mendes, E.; Santos, A. R.; Perry, M. J. Anticancer Triazenes: from Bioprecursors to Hybrid Molecules. *Curr. Pharm. Des.* **2019**, *25*, 1623-1642.

<sup>51</sup> Olsen, C. K. Formation of 5-Hydroxy- $\Delta^2$ -1,2,3-Triazoline, 1,2,3-Triazoles, and Ketohydrazones in Base-Catalyzed Reactions of Organic Azides with Methyl Ketones. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1987-2000.

<sup>52</sup> Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A. Triazeno-*v*-triazole-4-carboxamides. Synthesis and Antitumor Evaluation. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 733-737.

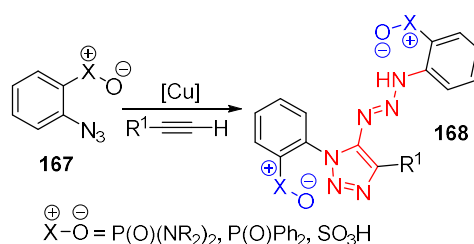
que la búsqueda de nuevos procesos para sintetizar este tipo de compuestos y sus derivados resulte relevante. Recientemente, se ha descrito una metodología para la introducción del fragmento triaceno a la posición 5 de un anillo triazólico a través de una reacción de cicloadición entre azidas y alquinos internos catalizada por Ir(I), en los que el resto triacenilo presente en **165** actúa como grupo director, favoreciendo la regioselectividad de la reacción (Esquema 5.9c).<sup>53</sup> La labilidad y versatilidad del fragmento triacenilo de **164** hace que sea precursor de una gran variedad de triazoles 5-funcionalizados con diversos grupos funcionales como Cl, Br, NH<sub>2</sub>, NHC=O y triazol.



**Esquema 5.9.** Síntesis de 5-triacenil-triazoles descritos en bibliografía.

En este capítulo, se estudiará el efecto de grupos polares quelantes en la posición orto de azidas aromáticas **167** para promover la síntesis de 5-triacenil-1,2,3-triazoles (**168**, Esquema 5.10) a través de una reacción CuAAC en tándem.

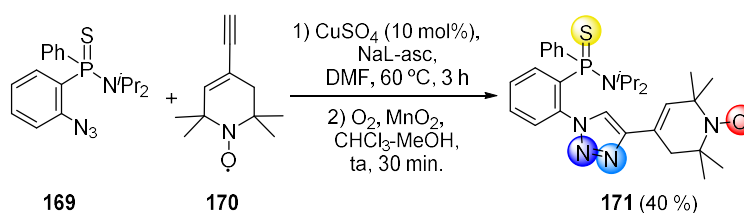
<sup>53</sup> Zeng, L.; Lai, Z.; Zhang, C.; Xie, H.; Cui, S. Diring-Group-Enabled Cycloaddition of Azides and Alkynes toward Functionalized Triazoles. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2220-2224.



**Esquema 5.10.** Síntesis de 5-triacenil-1,2,3-triazoles a partir de azidas aromáticas con sustituyentes polares en la posición orto.

## 5.2 Síntesis de 5-triacenil-triazoles a partir de fosfonamidas

En la búsqueda de nuevos ligandos polidentados aplicables al desarrollo de materiales multifuncionales, la incorporación de una unidad de triazol aporta en una sola etapa de reacción varios centros con posibilidades de coordinación a metales. Este es el caso de la *orto*-azidotiofosfinamida **169**, cuya reacción con el alquino derivado de TEMPO **170** catalizada por Cu(I) proporciona el radical **171** que contiene 4 centros donadores (Esquema 5.11).<sup>54</sup>



**Esquema 5.11.** Síntesis del ligando TEMPO-triazol-tiofosfinamida **171** con indicación de los centros donadores de la molécula.

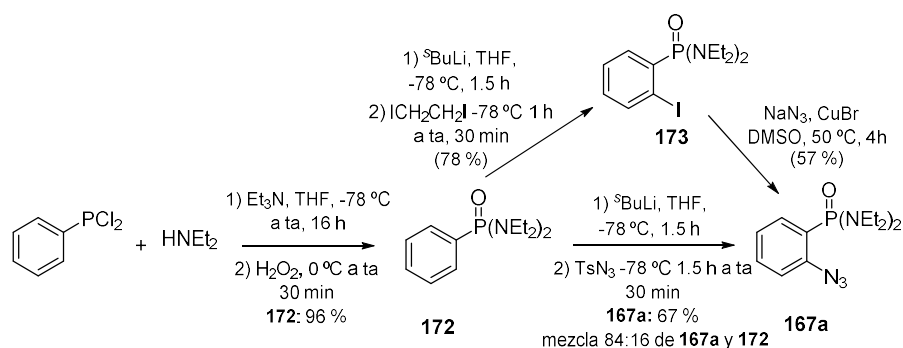
En las *orto*-azidofosfinamidas cabría esperar una reactividad similar, con el valor añadido de la contrastada capacidad de complejación del grupo fosfinamida.<sup>55</sup> Sin embargo, estas fosfinamidas introducen una complejidad

<sup>54</sup> Belmonte, E. Tesis doctoral. Almería, 2018.

<sup>55</sup> (a) Yeh, C.-W.; Chang, K.-H.; Hu, C.-Y.; Hsu, W.; Chen, J.-D. Syntheses, Structures and Ligand Conformations of Cu(II), Co(II) and Ag(I) Complexes Containing

estructural adicional debido a la quiralidad del átomo de fósforo. Por este motivo, se optó por emplear la fosfonamida **167a**, cuyo átomo de fósforo es aquiral, como punto de partida para el estudio de su reactividad frente a alquinos terminales catalizada por Cu(I).

Para la síntesis de la azidofosfonamida **167a** se planteó una ruta sintética que parte de la fosfonamida **172**, sintetizada de manera sencilla mediante una reacción de doble sustitución en PhPCl<sub>2</sub> con dos unidades de dietilamina (Esquema 5.12). De ella se abstrae posteriormente el protón en posición orto a través de una *orto*-litiación seguida de la reacción del anión con tosílazida.

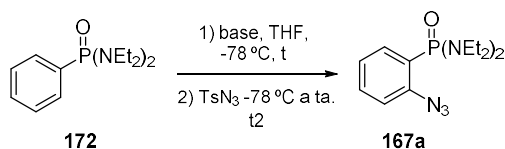


Esquema 5.12. Síntesis de la fosfonamida **167a**.

the Phosphinic Amide Ligands. *Polyhedron* **2012**, *31*, 657-664. (b) Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Novak, M. A.; Speziali, N. L.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Behaviour of Four Coordination Compounds Constructed with a Phosphinic Amide-TEMPO Radical and [M(hfac)<sub>2</sub>] (M = Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> and Mn<sup>II</sup>). *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14889-14901. (c) del Águila-Sánchez, M. A.; Navarro, Y.; García-López, J.; Guedes, G. P.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Diarylphosphinic Amides by Directed Lithiation: Transformation into Tertiary Phosphine Oxides via Methanolysis, Aryne Chemistry and Complexation Behaviour toward Zinc(II). *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2008-2022. (d) Zhao, J.; Chen, H.; Li, W.; Jia, X.; Zhang, X.; Gong, D. Polymerization of Isoprene Promoted by Aminophosphine(oxy)-Fused Bipyridine Cobalt Complexes: Precise Control of Molecular Weight and cis-1,4-alt-3,4 Sequence. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 4088-4097.

La *ortho*-litiación de aril fosfonamidas es conocida, aunque no con grupos etilo como sustituyentes.<sup>56</sup> Para tratar de sintetizar el compuesto **167a** de manera directa, en primer lugar, se emplearon las condiciones descritas en bibliografía para  $\text{PhP}(\text{O})(\text{NMe}_2)_2$  con  ${}^t\text{BuLi}$ <sup>56a</sup> debido la existencia de un mayor número de referencias con esta base que avalan el procedimiento (Tabla 5.1, entrada 1).

**Tabla 5.1:** Condiciones estudiadas para la síntesis de **167a**.



Entrada	Base	Equiv base	t (h)	t2 (h a -78 °C/h a ta)	Conversión (%)
1	${}^t\text{BuLi}$	1.2	1	2/0.5	40
2	${}^s\text{BuLi}$	1.2	2	2/0.5	51
3	${}^s\text{BuLi}$	2.2	1.5	1.5/0.5	84
4	${}^s\text{BuLi}$	3.5	1.5	1.5/0.5	69

La metalación de **172** con 1.2 equivalentes de *tert*-butil litio a  $-78^\circ\text{C}$  durante una hora y posterior reacción con tosilazida es limpia: el espectro de RMN  ${}^{31}\text{P}$  del crudo muestra tan solo dos señales a  $\delta_P$  28.8 (60 %) correspondiente al compuesto **172** que quedó sin reaccionar, y 26.2 (40 %) ppm. Esta última se asigna al producto esperado por la aparición en el espectro de RMN  ${}^1\text{H}$  de nuevas señales cuyo patrón concuerda con un anillo aromático *ortho*-disustituido que indicaría que se ha introducido un nuevo grupo funcional en el anillo aromático

<sup>56</sup> (a) Darshan, L.; Trippett, S. The Ortho Lithiation of *N,N,N',N'*-Tetramethylphosphonic Diamide. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2039-2040. (b) Mathieu-Peralta, I.; Evans, S. A. Bis(dimethylamino) Phosphorochloridate. In *e-ROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 2001; pp 1-2. (c) Zhang, W.; Waddell, P. M.; Tiedemann, M. A.; Padilla, C. E.; Mei, J.; Chen, L.; Carrow, B. P. Electron-Rich Metal Cations Enable Synthesis of High Molecular Weight, Linear Functional Polyethylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8841-8850.

y la observación de una señal intensa en IR a  $\nu$  2126  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al fragmento  $\text{N}_3$ . Para tratar de mejorar la conversión al compuesto final se cambió la base a  $^t\text{BuLi}$ , manteniendo el resto de las condiciones sin variar.<sup>56b</sup> Se consigue así una mejora de la conversión de un 11 % (entrada 2). El aumento de la cantidad de base a 2.2 equivalentes (entrada 3) resultó fundamental para alcanzar una conversión al producto final del 84 %. Un exceso superior de base resultó contraproducente (entrada 4).

Tras el procedimiento de optimización se procedió a purificar el compuesto mediante cromatografía en columna, sin embargo, los productos **172** y **167a** tienen la misma polaridad y resultó imposible su separación. Para tratar de solucionar el problema, se decidió plantear la transformación de **172** en **167a** a través de una ruta en dos etapas (Esquema 5.12): introducción de un átomo de yodo mediante una reacción de *orto*-litiación; e intercambio  $\text{I/N}_3$  catalizado por  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . La primera etapa tiene lugar con muy buen rendimiento (78 %) y en ella se consigue eliminar la cantidad de **172** que queda sin reaccionar. Para la transformación de la *orto*-yodofosfonamida **173** en **167a** se siguió un procedimiento que consiste en el tratamiento de **173** con azida sódica en DMSO en presencia de un 10 % de  $\text{CuBr}$ <sup>57</sup> con el que se aísla el producto final con un rendimiento del 57 % (rendimiento global del 43 %) tras una etapa de purificación cromatográfica.

Debido a que mediante la transformación directa de **172** en **167a** el rendimiento que se obtiene es superior y a que el compuesto **172** que se encuentra como impureza no interviene en la reacción  $\text{CuAAC}$ ,<sup>58</sup> se decidió emplear esta mezcla para el estudio de su reactividad en procesos *click* de síntesis de 1,2,3-triazoles.

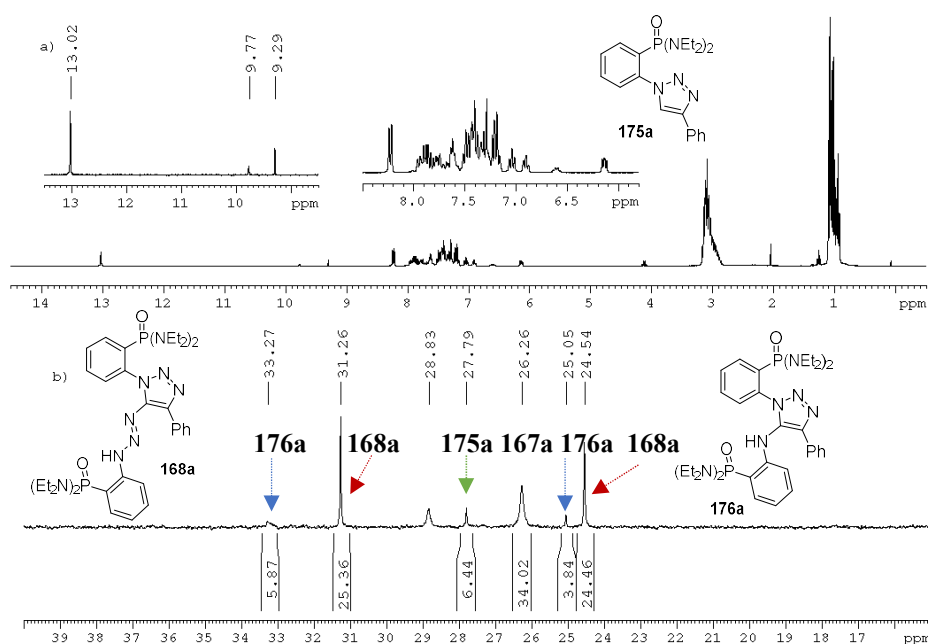
---

<sup>57</sup> Li, T.; Chen, M.; Yang, L.; Xiong, Z.; Wang, Y.; Li, F.; Chen, D. Copper-Catalyzed Consecutive Reaction to Construct Quinazolin-4(3*H*)-ones and Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 868-874.

<sup>58</sup> Este hecho se comprobó utilizando una muestra de azida **167a** pura y otra de la azida contaminada con **172** en las mismas condiciones de reacción, obteniendo en ambos casos la misma reactividad.



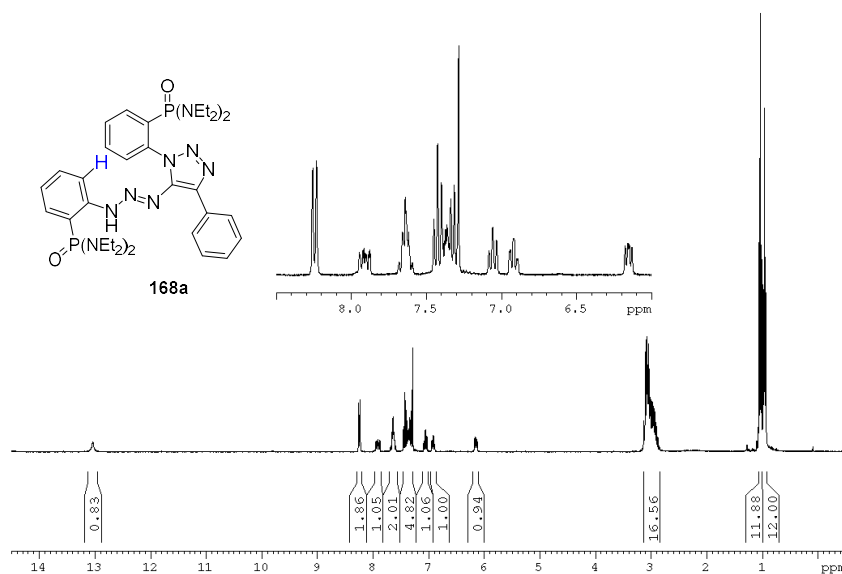
Como ya se ha comentado en la introducción, la reacción de cicloadición [3+2] entre azidas y alquinos catalizada por  $\text{Cu}^{\text{I}}$  es el ejemplo más representativo de la llamada química *click*. Esta reacción cumple por ende los principios de la química verde en materia de economía atómica, uso de disolventes no tóxicos y empleo de bajas cantidades de catalizador. Es por ello, que como primera aproximación a esta química utilizando la azida quelante **167a** decidimos partir de las condiciones más adaptadas a estos postulados, que consisten en tratar de llevar a cabo la reacción usando agua como disolvente y empleando una baja cantidad de catalizador. En la reacción de la azida **167a** con fenilacetileno en presencia de la mezcla catalítica  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2 mol%)/ascorbato de sodio (1 equiv) en agua durante 5 horas (Tabla 5.2, entrada 1), el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  reveló la formación de los compuestos **168a** ( $\delta_P$  31.3 y 24.5 ppm), **175a** ( $\delta_P$  27.8 ppm) y **176a** ( $\delta_P$  33.3 y 25.0 ppm) en una proporción relativa 46:9:7 (Figura 5.3b). En esta reacción quedó además un 34 % de **167a** sin reaccionar. La señal a  $\delta_P$  28.8 ppm procede de la impureza **172** que se introduce junto a la azida y que no interviene en el transcurso de la reacción, por lo que no se tiene en cuenta para el cálculo de la conversión. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del crudo (Figura 5.3a), se observa una señal singlete muy desapantallada a  $\delta_H$  13.02 ppm, junto con otros dos singletes a  $\delta_H$  9.77 y 9.29 ppm. Los dos primeros corresponden a protones unidos a heteroátomo debido a la ausencia de correlación con átomos de carbono en el espectro de 2D-HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , mientras que la última coincide en multiplicidad y desplazamiento químico con un CH triazólico indicativo de la formación de un triazol 1,4-disustituido.



**Figura 5.3.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) (b) del crudo de reacción correspondiente a la entrada 1 de la tabla 5.2.

La purificación mediante cromatografía en columna del crudo de reacción empleando una mezcla de eluyentes AcOEt:hex 4:1 permitió asignar las señales a  $\delta_P$  31.3 y 24.5; y 27.8 ppm a los productos **168a** y **175a**, respectivamente. El compuesto **168a** muestra un color amarillo intenso propio de la agrupación Ar-NH-N=N-triazol que permite postular su formación de manera visual. El valor de masa obtenido mediante HRMS para este compuesto fue de 721.4015, indicativo de la presencia de dos unidades de la azida **167a** (2 x 309) y una del acetileno (102). En el espectro de protón de **168a** (Figura 5.4), se observa un singlete a  $\delta_H$  13.02 ppm que se asigna al grupo NH de una unidad de triaceno procedente de la unión al anillo triazólico de una segunda unidad de **167a**, y que se encuentra muy desapantallado por la formación de un enlace de hidrógeno con el P=O del anillo aromático adyacente. Además, aparece un doble doblete en la zona aromática con un apantallamiento superior al del resto de señales a  $\delta_H$  6.16 ppm que corresponde al protón en la posición orto con respecto

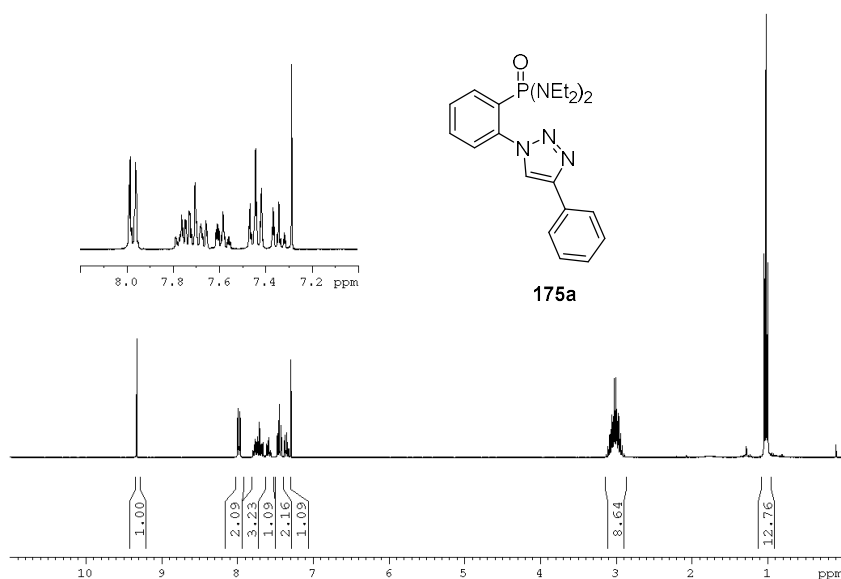
a la agrupación triaceno (en azul) e indica que el NH se encuentra directamente unido al anillo aromático. En la zona alifática se observan un multiplete a  $\delta_H$  3.04 (16H) ppm y dos tripletes a  $\delta_H$  1.03 (12H) y 0.96 (12H) ppm, consistentes con dos unidades del fragmento (NEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. La formación del compuesto **168a** implica que en la reacción de cicloadición de **167a** catalizada por Cu<sup>I</sup>, se ha producido una nueva transformación asistida por la quelación propiciada por el grupo P=O en la posición orto en la que el intermedio triazol-Cu ha reaccionado preferentemente con una segunda unidad de la azida, respecto a la protonación, quedando esta última unida al compuesto final en forma de triaceno. A este nuevo tipo de reacción se le ha asignado el nombre de cicloadición Azida-Alquino-Azida catalizada por cobre (Copper-catalyzed Azide-Alkyne-Azide Reaction), abreviada como CuAACA.



**Figura 5.4.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) de **168a**.

El compuesto **175a** se identificó y caracterizó basándose en sus espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}, <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C, IR y HRMS. El espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 5.5) es sencillo: la señal más característica es un singlete a  $\delta_H$  9.27 (1H) que se asigna al protón en la posición 5 del triazol. En cuanto a las señales aromáticas, destacan

un doblete ( $\delta_H$  7.95 (2H) ppm) y dos tripletes  $\delta_H$  7.41 (2H) y 7.30 (1H) ppm) en las que no se observa acoplamiento con el átomo de fósforo y que corresponden al anillo aromático que se encuentra en la posición 4 del triazol. En la zona alifática se observa un doble septuplete a  $\delta_H$  2.97 (8H) ppm y un triplete a  $\delta_H$  0.98 (12H) ppm pertenecientes a los grupos etilo que completan la agrupación fosfonamida.



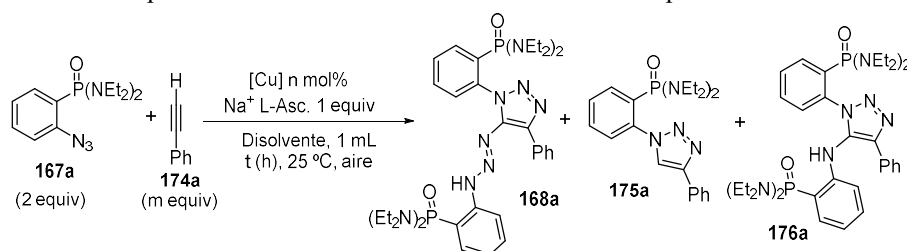
**Figura 5.5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) de **175a**.

En este procedimiento de purificación, sin embargo, no se consiguieron identificar las señales minoritarias a  $\delta_P$  33.3 y 25.0, ni tampoco la señal del protón a  $\delta_H$  9.77 ppm debido a la baja proporción en la que se encuentra y su similar polaridad con **168a**. La asignación de estas señales al compuesto **176a** se produjo como resultado de una transformación posterior que se comentará más adelante.

La formación mayoritaria de **168a** en las condiciones de reacción indica que la reacción CuAAC interrumpida por un segundo equivalente de azida se encuentra más favorecida que la propia reacción CuAAC. Este hecho nos llevó a

desarrollar un procedimiento de optimización para tratar de mejorar el rendimiento del nuevo producto **168a** (Tabla 5.2).

**Tabla 5.2.** Optimización de la síntesis de triacenil-triazoles a partir de fosfonamidas.



Entr.	Cat/mol%	Alquino (equiv)	Disolvente	Tiempo	Conv/% <sup>a</sup>		
					<b>168a</b>	<b>175a</b>	<b>176a</b>
<b>1</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/2	1.1	H <sub>2</sub> O	5 h	46	9	7
<b>2</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/2	1.1	H <sub>2</sub> O	24 h	46	9	7
<b>3</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1.1	H <sub>2</sub> O	1 h	48	46	7
<b>4</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1.1	H <sub>2</sub> O/BuOH <sup>b</sup>	1 h	25	69	6
<b>5</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1	DMF	1 h	63	2	7
<b>6</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1	DMF	5 h	73	4	8
<b>7</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1.1	DMF	1 h	75	15	9
<b>8</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1.1	DMF	15 min	68	5	9
<b>9</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/5	1.1	DMF	30 min	74	9	10
<b>10<sup>c</sup></b>	<b>CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O/5</b>	<b>1.1</b>	<b>DMF</b>	<b>40 min</b>	<b>76</b>	<b>11</b>	<b>9</b>
<b>11</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/2	1.1	DMF	1 h	37	2	5
<b>12</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/5	1.1	DMF	1 h	69	18	8
<b>13<sup>d</sup></b>	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ][PF <sub>6</sub> ]/5	1.1	Acetona	12 h	62	23	11
<b>14<sup>d</sup></b>	(EtO <sub>3</sub> P)CuI/5	1.1	Acetona	12 h	9	86	0
<b>15<sup>d</sup></b>	(Ph <sub>3</sub> P)CuBr/5	1.1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	0	78	0
<b>16</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/30	1.1	DMF	1 h	15	76	3
<b>17</b>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/100	1.1	DMF	1 h	10	86	2

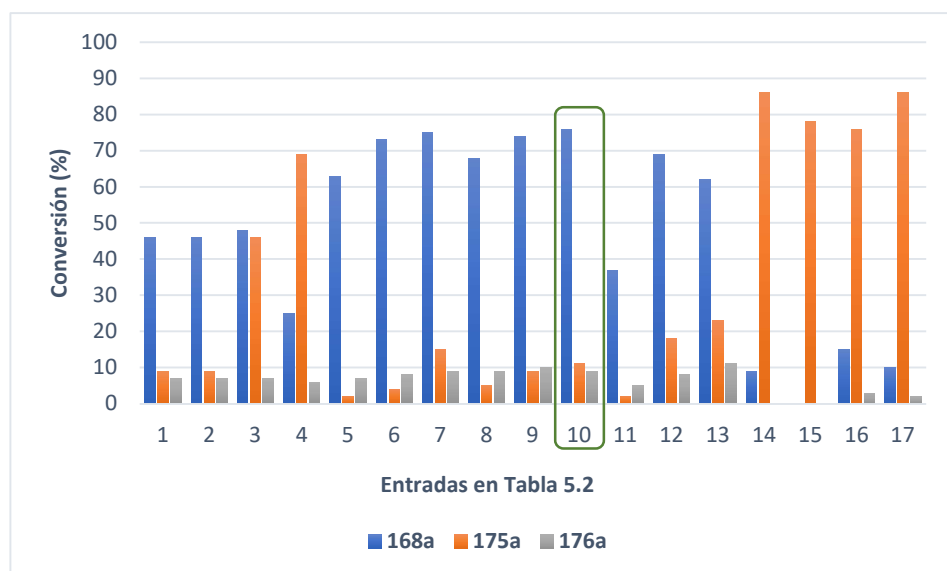
<sup>a</sup> Determinada por integración a partir de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P de los crudos de reacción. El resto de porcentaje de conversión hasta el 100 %, si es que lo hubiera corresponde al material de partida **167a** que quedó sin reaccionar. En algunos casos, se obtuvieron trazas de otros compuestos (<3 %) no identificados. <sup>b</sup> Ratio 2:1. <sup>c</sup> La cantidad de disolvente se redujo a 0.5 mL. <sup>d</sup> No se usó ascorbato de sodio.

En primer lugar, debido a que la azida **167a** no se consumió completamente en la reacción anterior, se decidió aumentar el tiempo de reacción a 24 horas (entrada 2). Este cambio no mejoró la conversión al producto final, por lo que fue necesario incrementar la cantidad de catalizador a un 5 % (entrada 3). El progreso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina, observándose una transformación completa de **167a** en una hora. No obstante, en estas condiciones, la proporción del producto *click* **175a** fue muy superior (46 %), mientras que la del 5-triacenil-triazol **168a**, tan solo mejoró en un 2 % (48 %). Para tratar de disminuir la cantidad de producto de protonación, se decidió aplicar las condiciones de Sharpless,<sup>6</sup> donde se sustituye 1/3 del agua empleada como disolvente por el alcohol impedido <sup>t</sup>BuOH (mezcla de disolventes H<sub>2</sub>O/<sup>t</sup>BuOH en proporción 2:1, entrada 4). La introducción de este nuevo disolvente permite además mejorar la solubilidad tanto de la azida **167a** como del acetileno. Sin embargo, estas condiciones resultaron favorecer mucho más la formación de **175a** (proporción **168a:175a** de 25:69). El cambio por el disolvente aprótico DMF (entrada 5) resultó fundamental para la prevalencia de la captura del intermedio triazol-Cu con un segundo equivalente de la azida frente a la protonación (proporción **168a:175a** de 63:2). Sin embargo, la transformación de **167a** no fue completa en una hora, razón por la cual se aumentó el tiempo de reacción a 5 horas (entrada 6). En estas condiciones, la conversión al compuesto **168a** aumenta hasta el 73 %. El seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina puso de manifiesto la ralentización de la reacción conforme ésta avanzaba. Es una particularidad conocida de la síntesis de 1,2,3-triazoles, que se soslaya con la adición de un ligero exceso del alquino.<sup>12a</sup> En nuestro caso, el aumento de un 10 % en la cantidad de alquino (entrada 7), permitió mejorar en un 2 % la conversión al producto **168a** disminuyendo el tiempo de reacción a una hora, lo cual supone una mejora sustancial en la eficacia del proceso. La reducción del tiempo de reacción a 15 y 30 minutos (entradas 8 y 9) hizo que la transformación de **167a** no fuera completa, aunque en el último caso tan solo quedó sin reaccionar un 5 % de la azida. El incremento de la concentración de los reactivos al doble (azida 0.32 M/alquino 0.16 M frente a azida 0.16 M/alquino

0.08 M en las entradas anteriores), junto con un ligero aumento en el tiempo de reacción hasta 40 minutos, permitieron definir las mejores condiciones para la síntesis de **168a** como las recogidas en la entrada 10 de la tabla 5.2, en las que la azida de partida se transforma por completo, generando los compuestos **168a** y **175a** en una proporción 76:11. Las entradas 1 y 2 de la tabla 5.2 muestran que la formación del compuesto **168a** se favorece con cantidades bajas de catalizador. Por este motivo, se decidió hacer una prueba en DMF empleando un 2 % de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (entrada 11). Sin embargo, en estas condiciones la reacción no se completa en una hora, por lo que se descartó esta modificación.

También se evaluó el impacto del catalizador en la síntesis de 5-triacenil-triazoles. Considerando que la reacción se inicia con la formación de un alquini-cobre por desprotonación del alquino, pensamos que el uso de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  como catalizador podría acelerar esta etapa debido a la mayor basicidad del contraión acetato respecto del sulfato (entrada 12). Aunque la conversión es similar a la obtenida en presencia de  $\text{CuSO}_4$  (entrada 10) la proporción **168a:175a** de 69:18 es claramente inferior. Los catalizadores de cobre(I) estabilizados son una alternativa interesante porque permiten prescindir del uso de ascorbato de sodio y posibilitan los estudios mecanísticos a través de espectroscopía de RMN. La reacción de **167a** con fenilacetileno catalizada por  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  en acetona conduce preferentemente al 5-triacenil-triazol **168a** (entrada 13, relación **168a:175a** de 62:23), pero con una selectividad inferior a la conseguida con  $\text{CuSO}_4$  (entrada 10). Las sales  $(\text{EtO}_3\text{P})\text{CuI}$  (entrada 14) y  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuBr}$  (entrada 15) dirigen, sin embargo, la síntesis hacia el producto de protonación **175a** (proporción **168a:175a** de 9:86 y 0:78, respectivamente), debido probablemente a la mayor capacidad coordinante y volumen de los ligandos, que impiden la reacción del intermedio triazol-Cu con un segundo equivalente de **167a**. Como se apuntó anteriormente, concentraciones altas de catalizador parecen potenciar la síntesis del triazol 1,4-disustituido frente al 1,4,5-trisustituido. En efecto, cuando la cantidad de catalizador se eleva al 30 % la conversión de **175a** alcanza un 76 %, mientras que la de **168a** disminuye al 15 % (entrada 16), llegándose a una proporción **168a:175a** de 10:86 para cantidades equimolares de catalizador

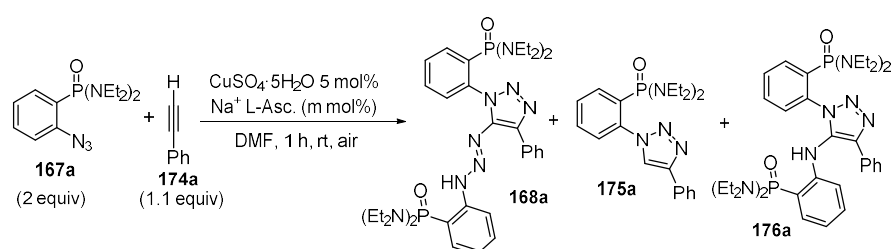
(entrada 17). A continuación, se incluye un gráfico en el que se muestra un resumen de los resultados obtenidos en el proceso de optimización (Figura 5.6).



**Figura 5.6.** Resumen de los resultados obtenidos en el procedimiento de optimización donde se muestran las conversiones obtenidas para los compuestos **168a**, **175a** y **176a**.

Otra variable que se evaluó fue la cantidad de ascorbato de sodio que se añade a la reacción (Tabla 5.3). Por semejanza con trabajos previos,<sup>54</sup> esa cantidad se mantuvo en 1 equivalente en el proceso de optimización. Su disminución progresiva (60 % entrada 1; 30 % entrada 2 y 10 % entrada 3), conlleva un descenso paralelo de la conversión de **167a** y de la relación **168a:175a**, excepto para la entrada 3. Estos resultados hacen pensar que, en este caso, la función del ascorbato no se limita a la de agente reductor para producir la especie activa de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , ya que en procedimientos *click* estándar se obtienen buenos resultados con tan solo un 5 % de este reactivo.<sup>6</sup>



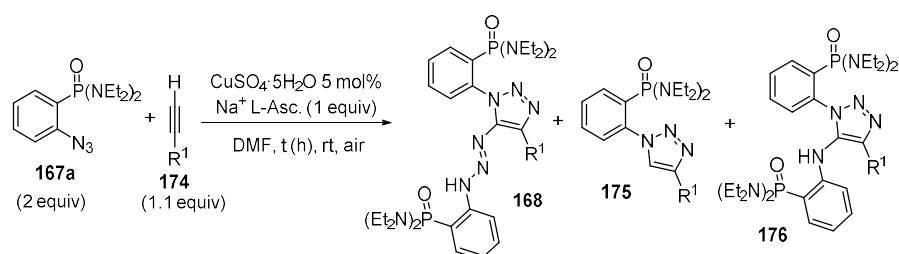
**Tabla 5.3.** Optimización de la cantidad de ascorbato necesaria para la síntesis de **168a**.


Entrada	NaL-Asc/mol%	Conv/% <sup>a</sup>		
		168a	175a	176a
1 <sup>a</sup>	100	75	15	9
2	60	68	22	10
3	30	47	4	6
4	10	27	12	4

<sup>a</sup> Determinada por integración a partir de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P de los crudos de reacción. El resto de porcentaje de conversión hasta el 100 % corresponde al material de partida **167a** que quedó sin reaccionar. El procedimiento de optimización fue previo a la reacción de la entrada 10 de la tabla 5.2.

### 5.3. Alcance de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas de síntesis de **168a**, en las que se consigue aislar el producto con un rendimiento del 71 % tras una etapa de purificación mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 4:1), se decidió estudiar el alcance de la reacción. Para ello, se empleó una variedad significativa de alquinos terminales aromáticos y alifáticos que incluyen grupos tanto electrón donadores como electrón aceptores. Los resultados se resumen en la Tabla 5.4. El uso de alquinos aromáticos con grupos atractores de electrones en las posiciones 4 ó 3 y 5 (entradas 2, 3 y 6) produjo una ralentización de la reacción, tal como se esperaba debido a la disminución de la carga del resto etinilo. No obstante, aunque algo menores, los resultados alcanzados con estos alquinos en materia de conversión son similares a los obtenidos para **168a**.

**Tabla 5.4.** Estudio de la reacción en otros alquinos, incluyendo la formación de los subproductos **175** y **176** y tiempos de reacción.


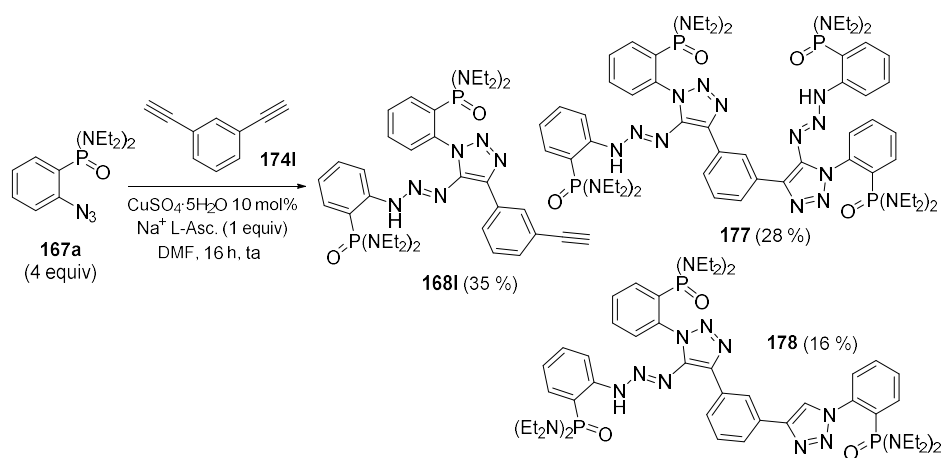
Entrada	R <sup>1</sup>	Comp	Tiempo	168 Rdto (%) <sup>a</sup>	175 Rdto (%) <sup>a</sup>	176 Rdto (%) <sup>a,d</sup>
1	Ph	a	40 min	76 (71)	10 (7)	9
2	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b	4 h	71 (67)	18 (11)	11
3	3,5-(F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	c	3 h	68 (59)	5 (2)	9
4	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	d	1 h	69 (63)	20 (10)	9
5	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	e	24 h	53 (29)	5 (2)	39 (33)
6	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	f	6 h	67 (57)	11 (5)	11
7 <sup>b</sup>	OEt	g	16 h	64 (47)	15 (3)	8
8	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	h	16 h	55 (42)	15 (7)	15
9 <sup>b</sup>	TMS	i	16 h	67 (52)	20 (12)	13
10 <sup>c</sup>	CO <sub>2</sub> Me	j	40 h	75 (67)	7 (3)	16
11	Ferrocenyl	k	40 min	75 (68)	19 (11)	4
12	3-(HC≡C)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	l	1 h	65 (59)	12 (7)	7

<sup>a</sup> Determinada por integración a partir de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P de los crudos de reacción. Los rendimientos aislados se muestran entre paréntesis. En algunas ocasiones se encontraron trazas de otros compuestos (<3%) no identificados. <sup>b</sup> Se emplean 1.3 equiv de alquino. <sup>c</sup> Se emplearon dos equivalentes de propiolato de metilo. <sup>d</sup> En la mayoría de los casos el compuesto **176** no se pudo aislar.

La presencia de un grupo OMe en la posición 4 del anillo (entrada 4) no conlleva efectos notables en la velocidad de la reacción, sin embargo, en este caso se produce una mayor proporción del producto de protonación **175** (proporción **168d:175d** 69:20). Cuando el mismo grupo se sitúa en posición orto al alquino terminal (entrada 5), éste causa una disminución drástica en la velocidad de la

reacción, posiblemente debido a la dificultad para aproximarse los reactivos por el impedimento estérico que genera el grupo OMe. Un efecto colateral interesante observado en esta reacción es el aumento de la proporción del compuesto **176e** hasta un 39 %, lo que permitió su aislamiento y caracterización estructural. Como se verá más adelante, el triazol **176e** proviene de la extrusión de N<sub>2</sub> del triacencil-triazol **168e**, por lo que se puede decir que el proceso CuAACA tiene lugar en este caso con una conversión del 92 %.

El uso de alquinos alifáticos ralentizó de la transformación en todos los casos (entradas 7 a 10), aunque con conversiones comparables a las obtenidas con sus homólogos aromáticos. Cuando los sustituyentes son donadores de electrones (OEt y TMS) o neutros (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), la transformación del compuesto de partida no es completa en tiempos >48 h (excepto con hexino, -hex-). En estos casos fue necesario aumentar la cantidad de alquino hasta 1.3 equivalentes, obteniendo en 16 horas una proporción **168:175:176** de 64:15:8 para OEt, 55:15:15 para hex y 67:20:13 para TMS. La presencia de grupos fuertemente atrayentes de electrones (CO<sub>2</sub>Me) dificulta la reacción, tal como se esperaba según lo observado en las entradas 2, 3 y 6 en las que se incluyen grupos de esta naturaleza en diversas posiciones de alquinos aromáticos. Para conseguir una buena conversión a **168j** (75%) fue preciso elevar la cantidad de alquino a 2 equivalentes y el tiempo de reacción a 40 h. La introducción del fragmento ferrocenilo en el alquino (entrada 11) arrojó unos resultados muy similares a los obtenidos con fenilacetileno: transformación completa del compuesto de partida en 40 minutos y obtención de **168k** con una conversión del 75 % (rendimiento aislado del 68 %). Finalmente, en la reacción de **174l**, que posee dos unidades de acetileno en las posiciones 1 y 3, con 2 equivalentes de **167a** (entrada 12), se obtuvo mayoritariamente **168l**, (conversión del 65 %), aunque también se observaron trazas de la formación de dos nuevos compuestos: **177** y **178**, en los que los dos restos acetileno participan en la reacción de formación de 5-triacencil-triazoles. El primero de ellos corresponde a la reacción tándem de las dos unidades de alquino y **178** es un compuesto mixto en el que un grupo acetileno participa en el proceso tándem y el otro lo hace en la reacción *click* convencional.



**Esquema 5.13.** Síntesis de los compuestos polifuncionalizados **177** y **178**.

Para potenciar la formación del producto de doble reacción tándem **177**, se hizo reaccionar al 1,3-dietinilbenceno **174I** con 4 equivalentes de **167a** y se aumentó la cantidad de catalizador a un 10 % (Esquema 5.13). El resultado fue una mezcla de los 3 compuestos **168I**, **177** y **178** en una proporción de 37:47:16, respectivamente. Es decir, se logra un incremento significativo de la conversión hacia el producto de doble reacción CuAACA. Los productos **177** y **178** se aislaron mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes con gradiente de polaridad creciente AcOEt:hex 4:1 a AcOEt:MeOH 98:2) y se caracterizaron aplicando la combinación habitual de técnicas espectroscópicas y de espectrometría de masas.

En todos los casos, para los compuestos **168** se observa una señal singlete a  $\delta_H$  12-13 ppm atribuible a la agrupación triaceno, junto con los patrones característicos de dos anillos aromáticos *orto*-disustituídos y dos grupos  $(\text{NEt}_2)_2$ : multiplete a  $\delta_H$  3-4 ppm y dos tripletes a  $\delta_H$  1-2 ppm. Los espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  también presentan un patrón común con dos señales a  $\delta_P$  24-25 y 30-31 ppm. Además de la caracterización mediante técnicas de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y masas de los compuestos, para **168b** fue posible obtener monocristales tras un proceso de cristalización en una mezcla de cloroformo y hexano que permitieron analizar su estructura mediante difracción de rayos X.

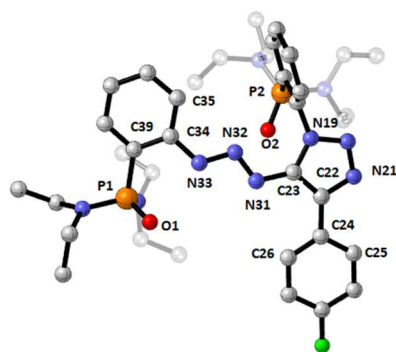


Figura 5.7. Estructura molecular de **168b**.

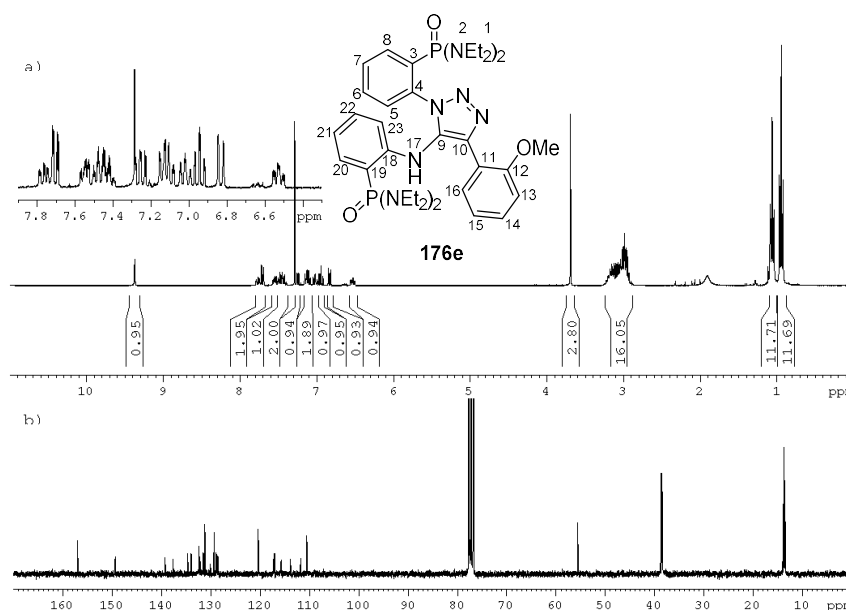
El compuesto **168b** cristaliza en el sistema monoclinico  $P 2_1/c$  y su estructura molecular se muestra en la Figura 5.7. En ella se puede apreciar la conexión de los átomos de nitrógeno en la agrupación triaceno-triazol, inaccesible a través de cualquier otra técnica. El anillo aromático procedente del alquino y el que se encuentra unido al fragmento triaceno se sitúan de manera casi coplanar a la agrupación triaceno-triazol, aportando estabilidad al sistema (ángulos de torsión C24-C25-C26-C23 de  $-178.6(3)$  y C34-C35-C39-N33 de  $-179.8(3)^\circ$ ). La geometría alrededor de los dos átomos de fósforo es tetraédrica distorsionada con ángulos de enlace en el intervalo de  $103.82(9) - 114.65(9)^\circ$  para P1 y  $104.28(8) - 116.44(8)^\circ$  para P2. Las distancias de enlace P=O son  $1.488(1)$  Å para P1=O1 y  $1.477(1)$  Å para P2=O2, ambas se encuentran en el intervalo típico de otras fenilfosfonamidas descritas en la bibliografía.<sup>59</sup> En esta estructura

<sup>59</sup> (a) Brunel, J. M.; Legrand, O.; Buono, G. Chiral (*o*-Hydroxyaryl)oxazaphospholidine Oxides: A New Class of Bifunctional Catalysts in the Enantioselective Borane Reduction of Ketones. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3313-3321. (b) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. Synthesis of Some New Chiral Bifunctional *o*-Hydroxyarylphosphonodiamides and their Application as Ligands in Ti(IV) Complex Catalyzed Asymmetric Silylcyanation of Aromatic Aldehydes. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505-10513. (c) Parka, S.-E.; Kanga, S. B.; Junga, K.-J.; Wona, J.-E.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-L-. Efficient Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Chlorides Using Dicyclo-hexylamino[(2,6-dimethyl)morpholino]phenylphosphine as a  $PN_2$  Ligand. *Synthesis* **2009**, 815-823. (d) Idec, A.; Pawlicki, M.; Latos-Grażyński, L. Three-Stage Aromaticity Switching in Boron(III) and Phosphorus(V) *N*-Fused *p*-Benziporphyrin. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 200-204. (e) Kumar, A.; Thorat, K. G.; Sinha, A.; Butcher, R.

se observa además un enlace de hidrógeno intramolecular entre N33–H···O1–P1 (distancia de 2.02(2) Å), responsable de la elongación del enlace P1=O1 con respecto a P2=O2. La agrupación P=O que no participa en el enlace de hidrógeno se dispone de manera perpendicular al plano Ar-triaceno-triazol, orientada hacia el anillo trazólico (distancia P2=O2···N19 (triazol) de 2.926 Å).

El aislamiento y caracterización estructural de los compuestos **176** tan solo fue posible en la reacción de **167a** y **174e** debido a la mayor proporción con la que se obtiene (39 %). Así, tras una purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) se aisló el compuesto **176e** con un rendimiento del 33 %.

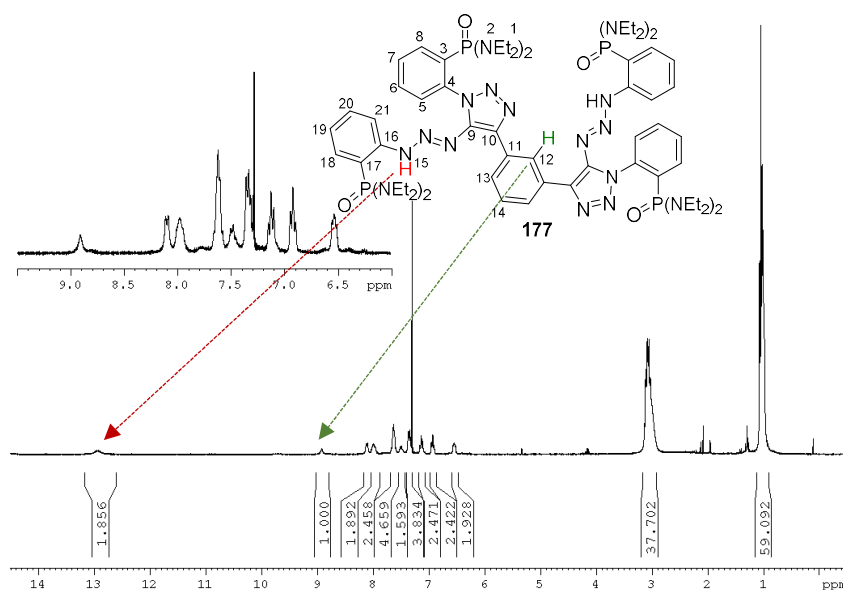
El espectro HRMS de **176e** muestra un catión de masa 723.4022, 28 unidades menor que para **168e** (751.4090), lo cual indica que entre ambas moléculas ha tenido lugar una pérdida de dos átomos de nitrógeno. El compuesto **176e** posee dos átomos de fósforo diferentes con señales a  $\delta_P$  33.3 y 24.5 ppm. La señal a  $\delta_H$  9.36 ppm (Figura 5.8a) se asigna al grupo Ar-NH-triazol al carecer de correlaciones en el espectro de HSQC. La integración de las señales en la región aromática coincide con la presencia de tres anillos disustituídos. De ellas, las que resuenan a  $\delta_H$  6.83 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.26 (t, 1H) y 7.70 (d, 1H) ppm no muestran acoplamiento a fósforo y se asignan al anillo procedente del alquino. El resto de señales aromáticas siguen un patrón análogo al encontrado para **168e**. El doble doblete a  $\delta_H$  6.52 ppm presenta un apantallamiento superior al del resto de protones aromáticos y se asigna H23, situado en la posición orto con respecto al grupo amino de la agrupación triaceno.



**Figura 5.8.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{13}\text{C}$  (75.47 MHz) (b) del compuesto **176e**.

Las señales a  $\delta_H$  7.02 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1,  $^5J_{\text{PH}}$  1.4 Hz) y  $\delta_H$  7.12 (m, 2H) ppm completan los -CH- atribuidos a ese anillo bencénico según las correlaciones obtenidas mediante el espectro de 2D-COSY. Las señales restantes de protones aromáticos pertenecen a un sistema de espín diferente y se asignan al anillo adyacente al triazol. En la zona alifática, aparece un singlete a  $\delta_H$  3.69 ppm del resto  $\text{OCH}_3$ , así como un multiplete a  $\delta_H$  3.10 (16H) y dos tripletes a  $\delta_H$  1.06 y 0.94 (24H) ppm que pertenecen a H1 y H2. Una vez identificados los protones, se establecieron las asignaciones de los átomos de carbono en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 5.8b), según las correlaciones observadas en los espectros correlación HSQC  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (CH,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$ ) y HMBC (C). Las señales que muestran un mayor desapantallamiento son los carbonos cuaternarios unidos a heteroátomo  $\delta_C$  157.0 (s, C-OCH<sub>3</sub>, C12) y 149.34 ppm (d,  $^2J_{\text{PC}}$  6.8 Hz, C-NH-triazol, C4). La correlación de los protones H16 con la señal a  $\delta_C$  137.6 (s) ppm permitieron su asignación a C10. El compuesto **176e** constituye el primer ejemplo de un compuesto con la agrupación Ar-NH-triazol que incluye sustituyentes fosforados.

En cuanto al producto **177**, su espectro de masas de alta resolución muestra el pico base para un ion  $m/z$  1363.7394, que concuerda con el esperado para el ion  $[M+H]^+$  de **177** ( $C_{66}H_{103}N_{20}O_4P_4$ : 1363.7416). La simetría de la molécula simplifica notablemente los espectros de RMN. Así, en el espectro de RMN  $^{31}P$  se detectan solo dos señales en a  $\delta_P$  31.2 y 25.1 ppm. En el espectro de RMN  $^1H$  (Figura 5.9) se observan señales pertenecientes a 3 sistemas de espín correspondientes a anillos aromáticos diferentes.



**Figura 5.9.** Espectro de RMN  $^1H$  (300.13 MHz) del compuesto **177**.

Las más características son las del anillo *meta*-disustituido procedente del alquino, que incluyen un singlete a  $\delta_H$  8.91 (1H) ppm para H12, un doblete a  $\delta_H$  8.10 (2H), H13, y un triplete a  $\delta_H$  7.47 (1H) ppm para H14, todas ellas sin acoplamiento a fósforo. Los dos grupos Ar-NH-N=N- originan un singlete ancho que se detecta a  $\delta_H$  12.93 (2H). La señal aromática más apantallada se asigna a H21 debido al efecto orto del grupo amino en el anillo, de manera análoga a los compuestos derivados de aril-triaceno descritos anteriormente. Las señales del anillo bencénico adyacente al triazol resuenan a  $\delta_H$  7.98 (m, 2H, H8),  $\delta_H$  7.62 (m,



4H, H6 y H7) y  $\delta_H$  7.34 (m, 2H, H5) ppm y se asignaron gracias al espectro 2D-COSY.

En el análisis del compuesto mixto **178**, se obtiene un pico en HRMS de 1076.5498, que difiere en 309 unidades respecto al obtenido para **177** y coincide con el ion  $[M+Na]^+$  de **178** ( $C_{52}H_{78}N_{15}O_3P_3Na$ : 1076.5523). La diferencia de masa de 309 implica que **178** posee una unidad menos de **167a**. La formación de este compuesto se explica mediante una desimetrización de **174I**, en el que cada una de las unidades de alquino reacciona de una forma diferente: en la primera de ellas el intermedio triazol-Cu se atrapa con una segunda unidad de azida dando lugar al correspondiente 5-triacenil-triazol, mientras que en la segunda el intermedio sufre una reacción de protonación, generando un triazol 1,4-disustituido. En el espectro de RMN  $^{31}P$  de la fracción que contiene el compuesto **178** aparecen dos señales a  $\delta_P$  31.2, y 24.8 ppm muy similares a las obtenidas para los productos **168** que incluyen una unidad 5-triacenil-triazol y otra a  $\delta_P$  27.4 ppm, cuyo valor de desplazamiento químico es análogo al de los subproductos **175** resultantes de una reacción *click* convencional. Las señales más desapantalladas del espectro de RMN  $^1H$  (Figura 5.10) son tres singletes a  $\delta_H$  13.00, 9.18 y 8.76 ppm que se asignan a los protones H7, H18 y H14, respectivamente. En la región aromática aparece un mayor número de señales que en **177** debido a la ausencia de simetría, un gran número de ellas solapadas entre sí. Del anillo procedente del alquino se puede identificar la señal correspondiente a H15 como un doblete a  $\delta_H$  8.13 ppm. Las señales más apantalladas a  $\delta_H$  6.34, 6.90, 7.04 y 7.32 ppm se asignan al anillo adyacente al triaceno por el efecto de apantallamiento que induce el grupo amino y las correlaciones obtenidas a partir del espectro de COSY.

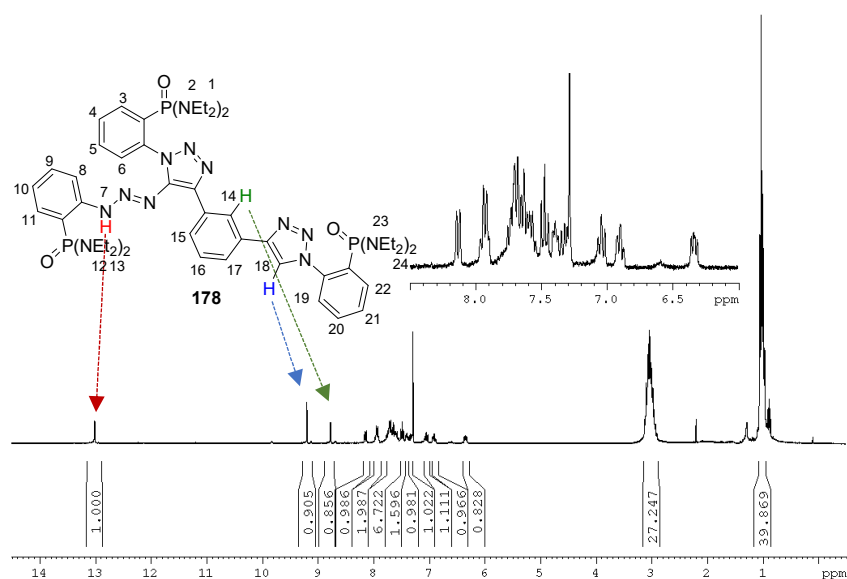
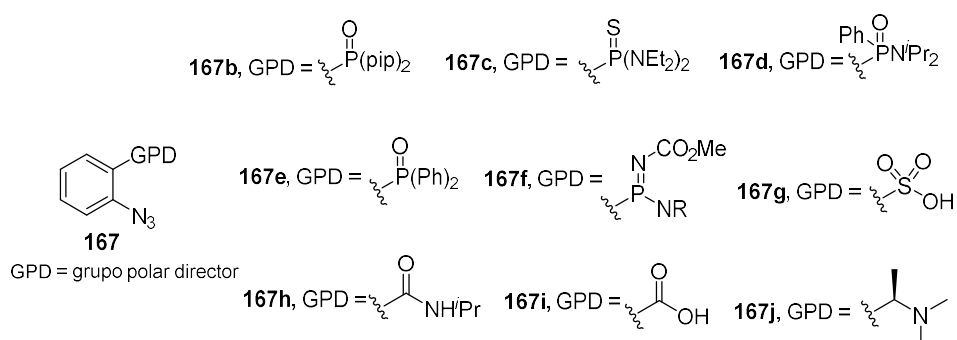


Figura 5.10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) del compuesto **178**.

#### 5.4 Extensión de la reacción a otros grupos directores orto

Una vez establecidas las mejores condiciones para la síntesis de 5-triacenil-triazoles en *orto*-azidofosfonamidas, se procedió a evaluar la capacidad de otros grupos polares en la posición orto de azidas aromáticas para promover este tipo de reacción tándem. Para ello, se propusieron diversos grupos basados en fósforo, azufre y carbono, como son: una fosfonamida diferente **167b**, tiofosfonamida **167c**, fosfinamida **167d**, óxido de fosfina **167e**, fosfaceno **167f**, ácido sulfónico **167g**, carboxamida **167h**, ácido carboxílico **167i** y *N,N*-dimetil-1-metilamina **167j** (Figura 5.11).

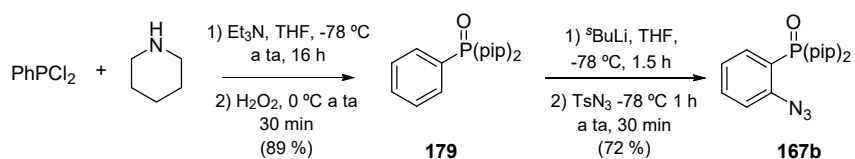


**Figura 5.11.** Grupos funcionales estudiados en la síntesis de 5-triacenil-triazoles.

#### 5.4.1 Otras fosfonamidas

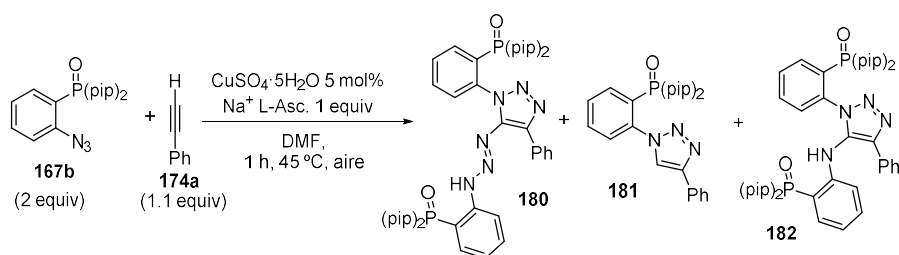
En primer lugar, se decidió estudiar si en azidofosfonamidas portadoras de grupos con restricción de movilidad en el átomo de nitrógeno es factible también la reacción CuAACA. Por este motivo, se planteó la aplicación de las mejores condiciones obtenidas para la síntesis de **168a** a la azida **167b**, en la que los dos grupos  $\text{NEt}_2$  se sustituyen por dos anillos de piperidina (pip).

La fosfonamida **167b** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento empleado en la obtención de **167a**: construcción del grupo fosfonamida mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre diclorofenilfosfina y piperidina (pip) y oxidación con  $\text{H}_2\text{O}_2$ , seguida de una etapa de *orto*-litiación de **179** y posterior reacción con tosilizada (Esquema 5.14). Tras una purificación mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 4:1), se aísla el compuesto **167b** con un rendimiento global del 64 %.



**Esquema 5.14.** Síntesis de **167b**.

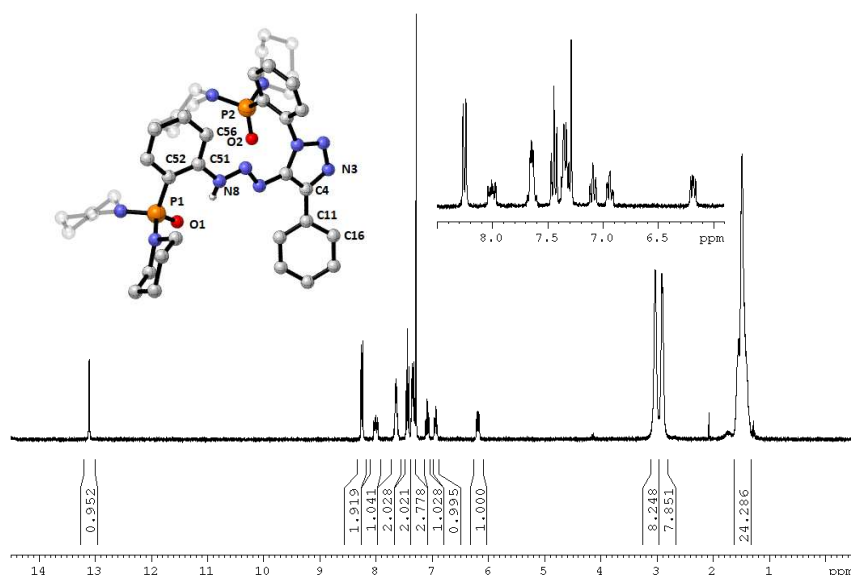
En la reacción de **167b** con fenilacetileno a temperatura ambiente, no se percibe transformación del compuesto inicial pasados 90 minutos, por lo que para tratar de favorecer la transformación se decide elevar la temperatura de reacción hasta 60 °C. En tres horas la reacción es completa y se procesa de manera análoga a las reacciones de **167a**, observándose la formación de los compuestos **180**, **181** y **182** en una proporción de 57:39:4. Su identificación se efectúa fácilmente a partir de las señales en el espectro de RMN <sup>1</sup>H a  $\delta_H$  13.10 (**180**, NH), 9.44 (**181**, CH<sub>triazol</sub>) y 9.62 (**182**, NH) ppm, por semejanza con los productos análogos procedentes de **167a**. Los resultados indican que el mayor impedimento estérico en torno a la agrupación P(O)N aumenta la barrera energética de la transformación, haciendo necesario un incremento de temperatura que provoca que se multiplique la proporción del producto de protonación prácticamente por 4 respecto al obtenido para **167a**.



Esquema 5.15. Síntesis de **180**.

Para tratar de disminuir el efecto que provoca el aumento de la temperatura sobre la formación de **180** frente a **181**, se decidió hacer una prueba a una temperatura intermedia de 45 °C. Los resultados alcanzados para este caso fueron muy positivos, obteniéndose los compuestos **180**, **181** y **182** en una proporción de 72:6:22 (Esquema 5.15). Esto supone una mejora en la conversión a **180** de un 15 %, y confirma que la temperatura es una variable fundamental y su incremento influye de manera negativa en la síntesis de 5-triacenil-triazoles. La purificación del crudo de reacción mediante cristalización en una mezcla AcOEt/CHCl<sub>3</sub> (1:1, v), permitió aislar el producto **180** con un rendimiento del 72

% en forma de monocristales amarillos, de los cuales fue posible obtener su estructura de rayos X.



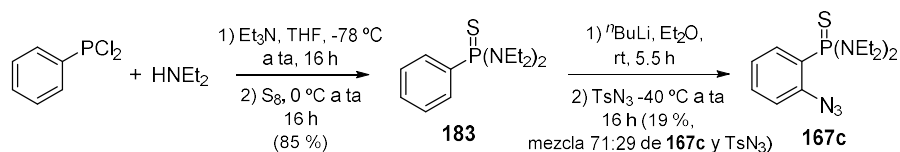
**Figura 5.12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) y estructura molecular del compuesto **180** en estado sólido.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **180** (Figura 5.12) es similar al de su análogo con  $(\text{NEt}_2)_2$ , exceptuando la parte alifática, en la que se observan dos señales multiplete a  $\delta_H$  3.02 y 2.90 ppm (8 + 8 H) que corresponden a los grupos metileno adyacentes a los átomos de nitrógeno en los anillos de piperidina, y 1.48 ppm (24H) de los 12 grupos  $-\text{CH}_2-$  restantes presentes en los anillos. En cuanto a su estructura cristalina, **180** cristaliza en el grupo espacial *Pbca* del sistema ortorrómbico. Al igual que en el caso del compuesto **168b**, se observa coplanaridad en el sistema Ar-NH-N=N-triazol (ángulo de torsión de N7-N8-C51-C56 de  $-9.82(6)^\circ$ ). Sin embargo, en este caso, el anillo procedente del alquino aparece algo más desviado del plano (ángulo de torsión N3-C4-C11-C16 de  $29.62(2)^\circ$ ). Las unidades de piperidina se encuentran en la conformación típica de silla. También se mantiene la semejanza con **168b** en la orientación de la agrupación P2=O2 con respecto al anillo triazólico, y en la notable elongación

del enlace P1=O1 en relación con P2=O2 debido a la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular (distancia de enlace O1...H-N8 de 1.937(4) Å).

### 5.4.2 Tiofosfonamidas

Una modificación de mayor calado sería la sustitución del átomo de oxígeno de la agrupación fosfonamida por uno de azufre. Para establecer el impacto de este cambio en la síntesis de 5-triacenil-triazoles, se preparó la *orto*-azidotiofosfonamida **167c** siguiendo una metodología análoga a la puesta a punto para la síntesis de **167a**, sustituyendo el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de la etapa de oxidación del átomo de fósforo por azufre elemental (Esquema 5.16). De esta manera se obtienen la tiofosfinamida **183** con un rendimiento del 85 %.



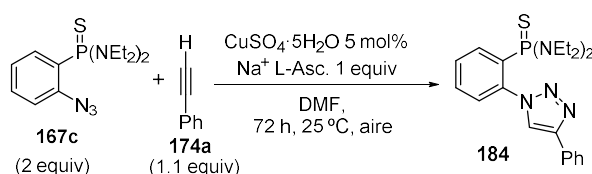
Esquema 5.16. Síntesis de la azida **167c**.

La *orto*-litiación de **183** se encuentra descrita en la bibliografía,<sup>60</sup> aunque no lo está la captura del anión con tosilazida. La reacción de **183** con <sup>t</sup>BuLi en Et<sub>2</sub>O a temperatura ambiente durante 22 horas, seguida de la adición de TsN<sub>3</sub> no arrojó los resultados esperados, sino que se recuperó mayoritariamente el compuesto de partida. La disminución del tiempo de metalación a 5.5 horas resultó fundamental para favorecer la transformación, debido probablemente a la elevada inestabilidad del anión que se hidroliza tras la posible filtración de trazas de humedad en las 22 horas empleadas en la reacción. Los resultados en este caso no fueron óptimos (conversión al producto final del 42 %), aunque permitieron

<sup>60</sup> Kilpin, K. J.; Henderson, W.; Nicholson, B. K. Cycloaurated Triphenylphosphine-Sulfide and Selenide. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1855-1864.

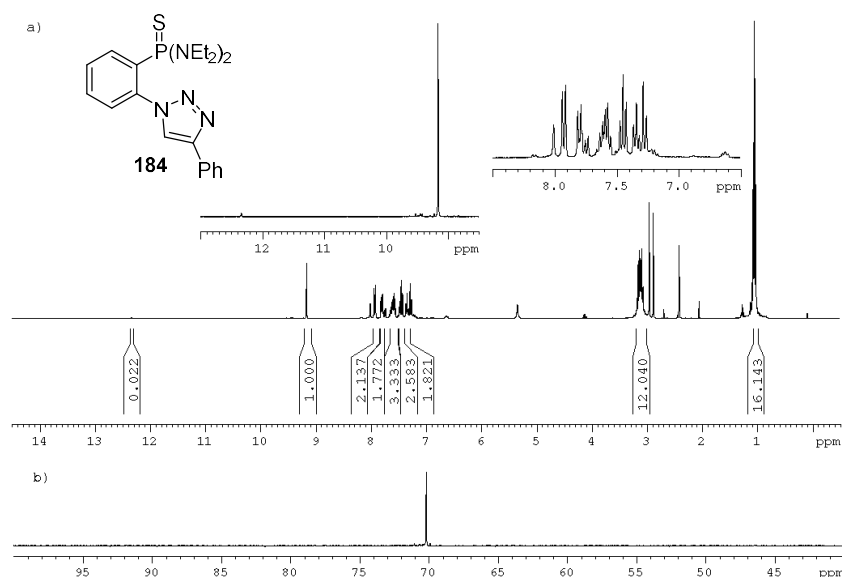
obtener la azida **167c** con un rendimiento del 19 % tras una etapa de purificación por cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 5:95).

La reacción de esta azida con fenilacetileno durante 72 horas (Esquema 5.17) resultó en una formación casi exclusiva del compuesto de protonación **184**.



**Esquema 5.17.** Reacción de **167c** con fenilacetileno catalizada por Cu(I).

El espectro de RMN <sup>31</sup>P del crudo de reacción (Figura 5.13b) muestra una señal muy mayoritaria a  $\delta_P$  70.2 ppm, junto con otras apenas distinguibles del ruido alrededor de 30 y 70 ppm. La existencia de una única señal coincide con un compuesto que contenga tan solo un átomo de fósforo, afirmación que se confirma con el análisis del espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 5.13a). La señal a  $\delta_H$  9.16 ppm se encuentra en la posición propia del protón triazólico de los productos *click* caracterizados anteriormente. El aumento en la escala vertical del espectro permite observar una señal a  $\delta_H$  12.34 ppm característica de la formación del compuesto 5-triacenil-triazol, sin embargo, su proporción con respecto **184** es del orden de un 2 %, lo cual pone de manifiesto la incapacidad del grupo tiofosfonamida de **167c** para promover la síntesis de 5-triacenil-triazoles, debido probablemente a la escasa afinidad del átomo de Cu(I) por el azufre, que dificulta la coordinación y por tanto la captura del intermedio triazol-Cu con una segunda molécula de la azida. El compuesto **184** se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:4) y se caracterizó con las técnicas habituales de RMN, HRMS e IR.



**Figura 5.13.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) (b) del crudo de reacción correspondiente a la reacción de **167c** con **174a**.

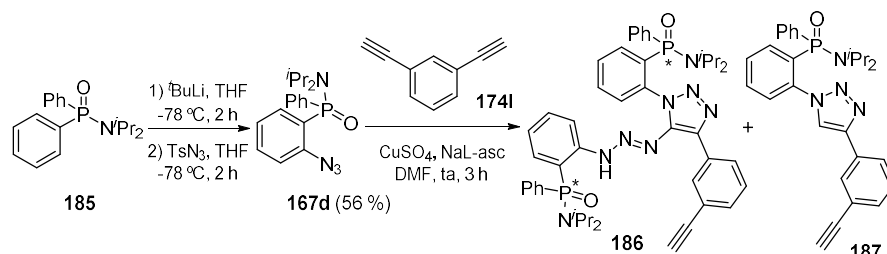
### 5.4.3 Fosfinamidas

El grupo funcional fosfinamido está estrechamente relacionado con el fosfonamido y ofrece la posibilidad de comprobar el efecto de la sustitución en el átomo de fósforo de un fragmento dialquilamino por uno arilo en la nueva reacción *tándem* CuAACA de obtención de triacénil-triazoles. De nuevo, en la preparación de la necesaria *orto*-azidofosfinamida **167d** se empleó sobre el compuesto de partida **185** el procedimiento de litiación dirigida *orto* y posterior adición de tosilazida (Esquema 5.18).

La reacción entre 2 equivalentes de la azidofosfinamida **167d** y 1 equivalente del bisacetileno **174i** en DMF en presencia de la mezcla catalítica  $\text{CuSO}_4/\text{NaL-asc}$  10%/1 equiv resultó más compleja que la de la fosfonamida homónima. En el espectro de  $^{31}\text{P}$  del crudo de reacción aparecen dos señales mayoritarias a  $\delta_P$  35.6



(16 %) y 28.7 (22 %) ppm, junto con otras minoritarias a  $\delta_P$  37.1 (5 %), 36.2 (5 %), 35.8 (11 %), 32.7 (11 %), y 29.1 (10 %) ppm.



**Esquema 5.18.** Ruta sintética para la obtención de los compuestos **186** y **187**.

La purificación del crudo mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:1) resultó complicada debido a la gran cantidad de compuestos que se forman. Aun así, se consiguen recuperar dos fracciones que permiten identificar los compuestos a  $\delta_P$  35.8, 35.6 y 28.7 ppm y  $\delta_P$  32.7 ppm como los productos de la reacción *tándem* **186** y *click* estándar **187** de una unidad de acetileno de **174I**, respectivamente. En el espectro de HRMS de la fracción que contiene **186** aparece un pico mayoritario a una masa de 833.3621, que coincide con el ion  $[M+Na]^+$  de un compuesto que incluya dos unidades de **167d** ( $2 \times 342$ ) y una de **174I** (126) (esperado para  $C_{46}H_{52}N_8NaO_2P_2$ : 833.3581). Su espectro de RMN  $^1H$  muestra dos señales a  $\delta_H$  13.2 y 13.1 ppm en una relación de 45:55 (Figura 5.14) apropiadas para la agrupación  $-NH-N=N-$ , lo que apoya la unión de una segunda unidad de la azida **167d** al anillo de triazol. La presencia de dos señales se explica por la formación de dos diastereoisómeros debido a la quiralidad de los dos átomos de fósforo. La configuración de cada uno de los átomos de fósforo en cada mezcla aún no ha sido determinada. Aparecen además dos señales aromáticas entre 6.3 y 6.4 ppm asignables, por su apantallamiento, al protón en posición orto respecto al NH de triaceno.

En el espectro de RMN  $^{31}P$  (Figura 5.15) se observan tan solo 3 señales a  $\delta_P$  35.8, 35.6 y 28.7 ppm debido al solapamiento de dos fósforos en la última, lo que se manifiesta en un ensanchamiento notable.

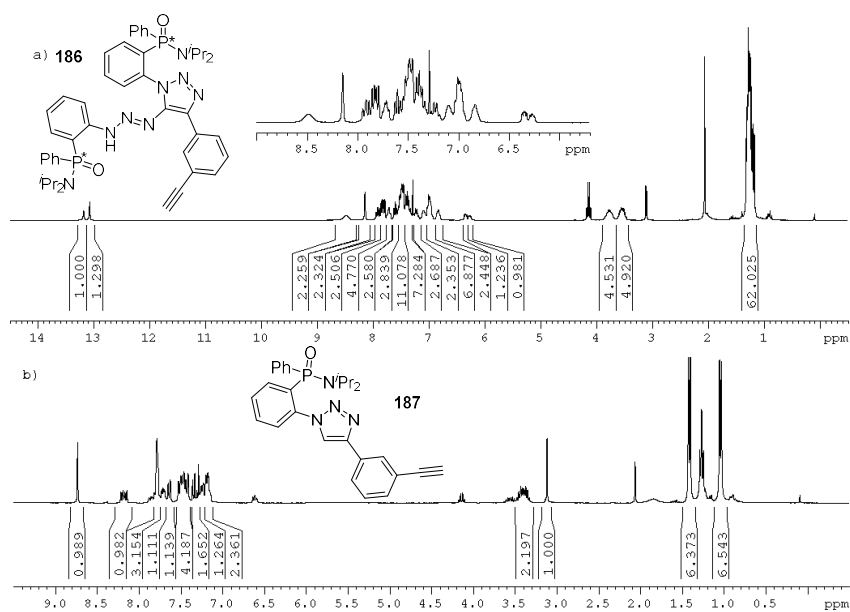


Figura 5.14. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) de **186** (a) y **187** (b).

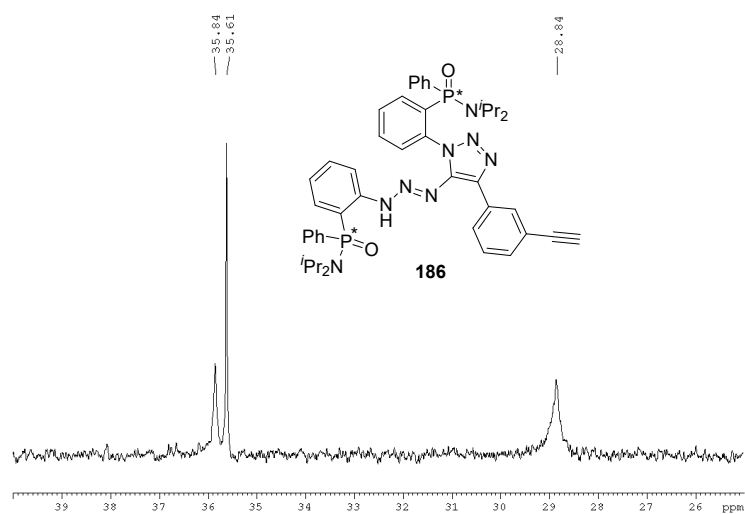
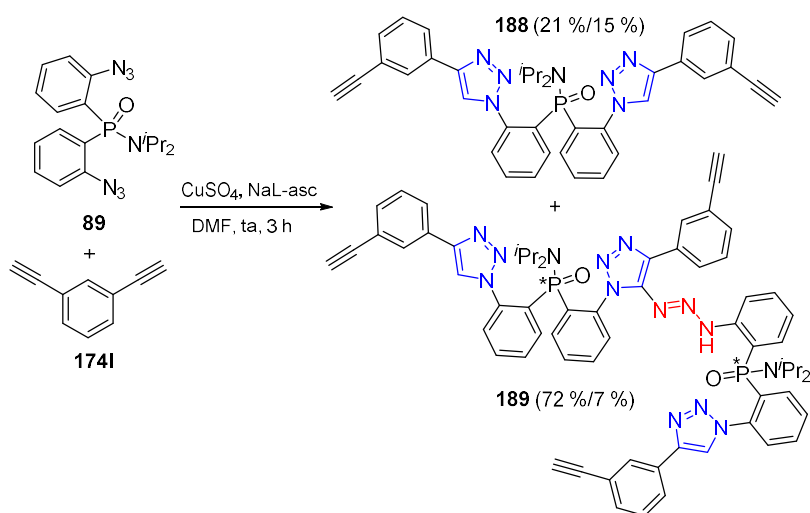


Figura 5.15. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) de **186**.

La segunda fracción de la columna permitió identificar el compuesto a  $\delta_P$  32.7 ppm como **187**, resultado de la protonación del intermedio triazol-Cu de una

reacción CuAAC convencional. La señal más característica en el espectro de  $^1\text{H}$  de esta molécula (Figura 5.14b) es el singlete a  $\delta_H$  8.73 ppm del protón situado en la posición 4 del anillo triazólico.

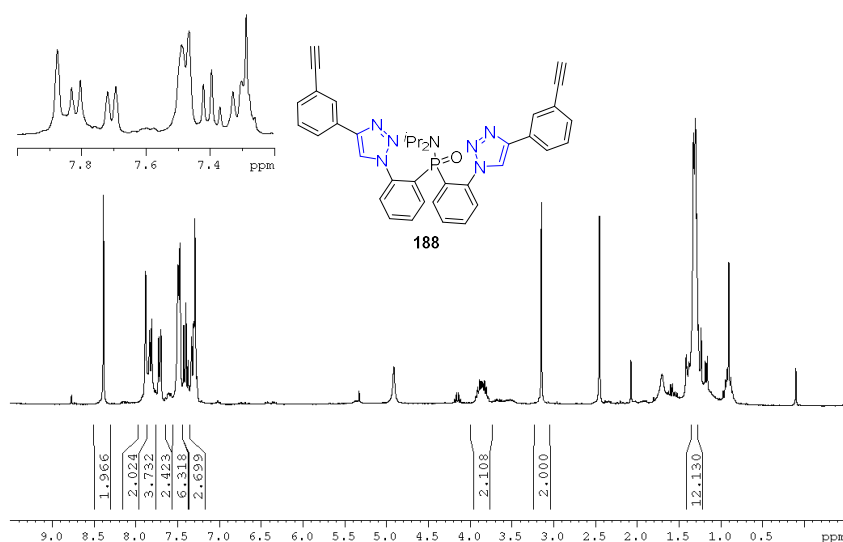
Los resultados, reflejan que el grupo fosfinamido también favorece el proceso tándem (**186**, 49 % de conversión) respecto a la formación del 1,2,3-triazol disustituido en posiciones 1,4 (**187**, 11% de conversión). Las diarilfosfinamidas aportan una variable adicional respecto al efecto quelante de este grupo funcional en reacciones CuAACA, la posibilidad de disponer de dos sustituyentes azido en posiciones orto de cada anillo aromático. Para ello, se propuso enfrentar la bisazida **89**, sintetizada según el procedimiento descrito en el Capítulo 3, al bisacetileno **174I** (Esquema 5.19).



**Esquema 5.19.** Síntesis de los compuestos **188** y **189** mediante reacciones CuAAC/CuAACA. Se incluyen los valores de conversión/rendimiento aislado.

En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  del crudo obtenido en la reacción de **89** con **174I** en una relación estequiométrica 1:2 durante 3 horas tras un procesado acuoso, se observaron 5 señales mayoritarias a  $\delta_P$  26.4 (16.5 %), 26.5 (14.5 %), 29.5 (18 %), 36.7 (17.5 %) y 37.4 (22 %) ppm. La mezcla de señales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  es compleja, aunque destacan dos singletes a  $\delta_H$  12.86 y 12.74 ppm

de sendos grupos triaceniilo. Para tratar de identificar cada uno de los compuestos formados, se procedió a purificar el crudo mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla 3:7 de acetato de etilo y hexano. Se recuperaron 3 fracciones que contenían los tres compuestos mayoritarios. El primero de los compuestos, que se obtuvo con un rendimiento aislado del 15 %, muestra un pico base en el espectro HRMS de 636.2623, que coincide con una molécula que posee una unidad de **89** (383) y dos de **174I** (2 x 126). Dicho compuesto presenta una única señal de fósforo a  $\delta_P$  29.5 ppm, y se asigna al compuesto **188**, producto de la reacción CuAAC de cada uno de los restos azido de **89** con uno de los alquinos terminales de **174I**. La simetría del compuesto simplifica su espectro de RMN  $^1H$  (Figura 5.16). Las señales más significativas proceden de los protones de los anillos de triazol, singlete a  $\delta_H$  8.38 ppm (2H), y de los alquinos terminales, singlete a  $\delta_H$  3.14 ppm (2H).

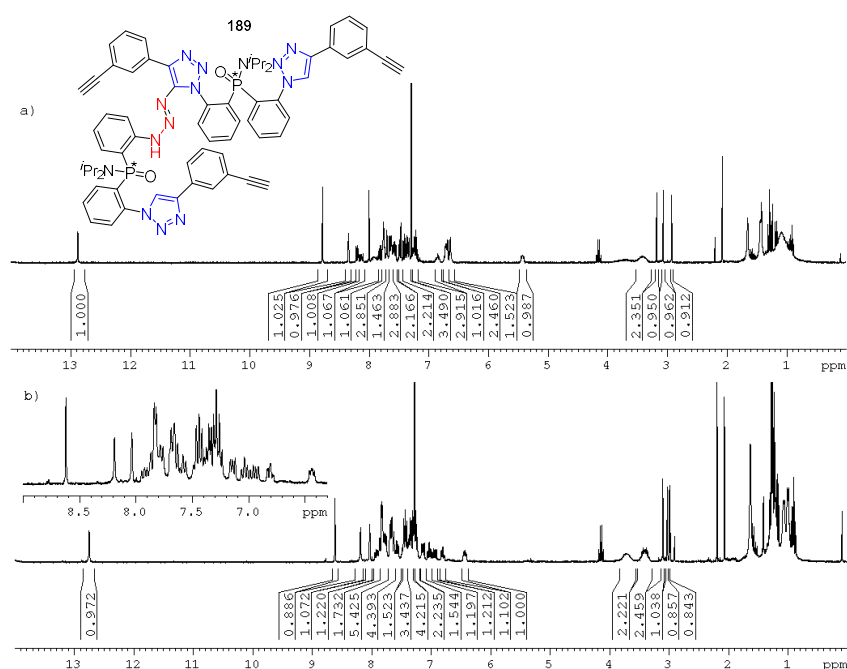


**Figura 5.16.** Espectro de RMN  $^1H$  (300.13 MHz) del compuesto **188**.

Las dos siguientes fracciones de la columna contienen los otros dos compuestos mayoritarios, **189a** y **189b**, que aparecen en el crudo en una relación 55:45 y se aíslan con un rendimiento conjunto del 7 %. Cada uno de ellos presenta

dos señales de fósforo diferentes,  $\delta_P$  37.4 y 26.4 ppm para **189a** y  $\delta_P$  36.8 y 26.5 ppm para **189b**. El valor de  $[M+H]^+$  que se encontró para los compuestos **189a** y **189b** (1145.4741 y 1145.4733) coincide con el esperado para el ion cuasimolecular de un compuesto que incluye dos unidades de **89** (2 x 383) y tres de **174I** (3 x 126) (esperado para  $C_{66}H_{63}N_{14}O_2P_2$  1145.4728). El análisis de sus espectros de RMN tanto mono como bidimensionales permitió identificar estos compuestos como dos diastereoisómeros procedentes de la desimetrización de la fosfinamida proquiral **89**. Sin embargo, la dificultad de su separación hizo que el rendimiento aislado para cada uno de ellos fuera del 4 y 3 %, respectivamente. La configuración de los átomos de fósforo aún no ha sido determinada. La formación de estos compuestos implica que cada uno de los restos azido de **89** ha reaccionado de una manera diferente: en uno de ellos la asistencia del grupo P=O promueve la unión de un segundo equivalente de azida para dar lugar a un 5-triacenil-triazol, mientras que en el otro resto azido de cada una de las fosfinamidas se produce una reacción CuAAC convencional. Este comportamiento concuerda con la regioselectividad observada en la litiación dirigida por grupos fosfinamida, que en compuestos quirales permite una orto-litiación altamente estereoselectiva.<sup>55c</sup>

Los espectros de RMN  $^1H$  de ambos compuestos (Figuras 5.17a y b) presentan patrones similares con una señal singlete a  $\delta_H$  12.88 (a) y 12.75 (b) ppm (1H) correspondiente al NH de la agrupación triacenoilo. Se observan además 2 singletes a  $\delta_H$  8.77 y 7.99 (a) y  $\delta_H$  8.62 y 8.19 (b) ppm para los protones de los dos anillos de triazol 1,4-disustituídos. En la zona de 3 ppm, aparecen en ambos casos tres singletes a  $\delta_H$  3.17, 3.06 y 2.92 (a) y  $\delta_H$  3.10, 3.03 y 2.99 (b) ppm que indican la presencia de tres alquinos terminales en los dos compuestos. En cuanto a la región aromática, la mayor diferencia con respecto al compuesto **188** son las señales notablemente apantalladas por su disposición orto respecto al grupo NH, a  $\delta_H$  5.43 ppm para **189a** y a  $\delta_H$  6.44 ppm para su epímero **189b**.



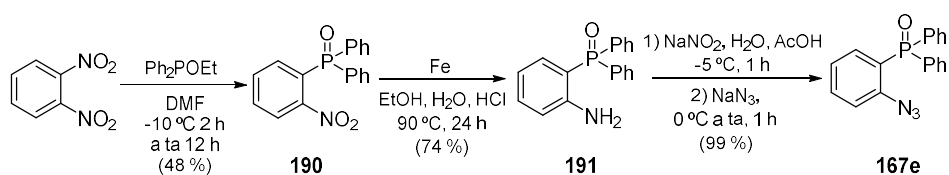
**Figura 5.17.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) de **189a** (a) y **189b** (b).

Los resultados obtenidos en esta reacción confirman la buena capacidad del grupo fosfinamido de promover la reacción CuACA (proporción **188:189** 21:72), además, constituyen un punto de partida para el estudio de nuevas alternativas para la desimetrización de fosfinamidas proquirales.

#### 5.4.4 Óxidos de fosfina

El siguiente grupo funcional fosforado con capacidad quelante que se evaluó en reacciones CuACA fue el óxido de fosfina, de gran relevancia en síntesis orgánica y química de coordinación.<sup>61</sup>

<sup>61</sup> (a) Platt, A. W. G. Lanthanide Phosphine Oxide Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *340*, 62-78. (b) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. Phosphine Organocatalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049-10293. (c) Kotani, S. Phosphine Oxide-



Esquema 5.20. Síntesis de la azida **167e**.

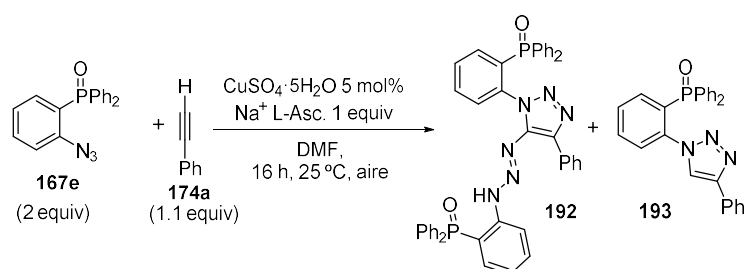
La ruta de acceso a la azida **167e** se resume en el Esquema 5.20. La síntesis de **191** se encuentra descrita en la literatura<sup>62</sup> y consiste en la desimetrización de *orto*-dinitrobenceno por reacción con difenilfosfinito de etilo en DMF, seguida de una etapa de reducción del grupo nitro restante con hierro en EtOH catalizada por HCl. En la transformación de **191** en **167e** se aplicó una metodología de diazotación de la amina con NaNO<sub>2</sub> en AcOH a -5 °C, y posterior desplazamiento del grupo diazo de la sal de diazonio formada con azida sódica.<sup>63</sup> El compuesto **167e** se recupera tras una etapa de filtración con un rendimiento del 99 % (rendimiento global del 35 %).

La reacción de 2 equivalentes de **167e** con fenilacetileno en DMF a temperatura ambiente en presencia de la mezcla catalítica CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O/NaL-asc durante 16 horas (Esquema 5.21) generó, tras un procesado acuoso, un crudo de reacción cuyos espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P se muestran en la Figura 5.18.

catalyzed Asymmetric Aldol Reactions and Double Aldol Reactions. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 519-526.

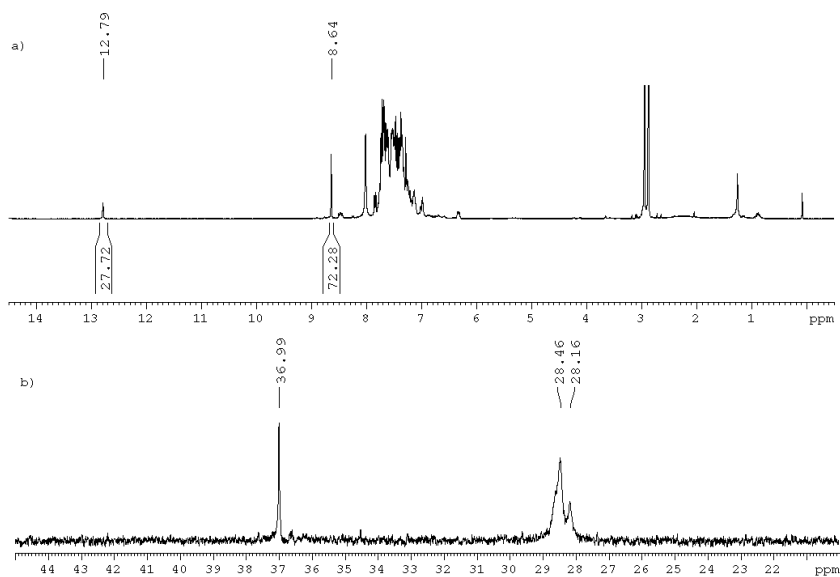
<sup>62</sup> Cadogan, J. I. G.; Sears, D. J.; Smith, D. M. The Reactivity of Organophosphorus Compounds. Part XXV. Displacement of Activated Aromatic Nitro-groups by Tervalent Phosphorus reagents. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1314-1318.

<sup>63</sup> Hu, J.; Cheng, Y.; Yanga, Y.; Rao, Y. A General and Efficient Approach to 2*H*-Indazoles and 1*H*-pyrazoles through Copper-catalyzed Intramolecular N–N Bond Formation under Mild Conditions. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10133-10135.



**Esquema 5.21.** Síntesis de 5-triacenil-triazoles a partir de **167e**.

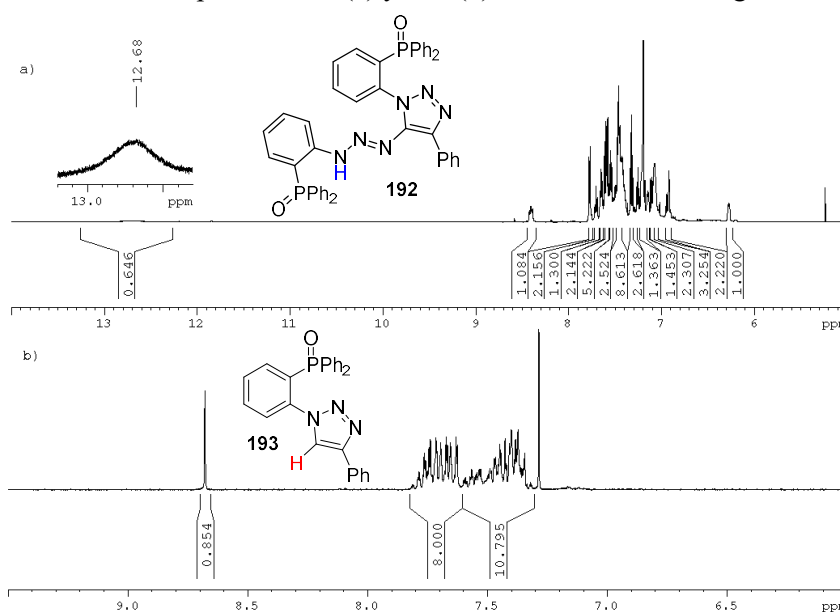
En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (Figura 5.18b) se observa una señal a  $\delta_P$  37.0 ppm, junto con varias más en la zona de 28-29 ppm que no es posible identificar e integrar debido a su solapamiento. En cambio, los dos singletes a  $\delta_H$  12.79 y 8.64 ppm que se detectan en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 5.18a) en una proporción 28:72 son fácilmente asignables a los compuestos **192** y **193**, respectivamente, por similitud con sus análogos derivados de fosfonamidas.



**Figura 5.18.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) (b) del crudo de reacción correspondiente a la reacción de **167e** con **174a**.



Esta asignación se confirmó con el estudio estructural de los productos aislados mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes con gradiente creciente de polaridad AcOEt:hex 4:1 a AcOEt) con un rendimiento del 24 % para **192** y 58 % para **193**. El pico base obtenido en el espectro de HRMS de **192** es 741.2313, que coincide con el ion cuasimolecular de un compuesto que incluye dos unidades de **167e** (2 x 319) y una del acetileno **174a** (102). Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos **192** (a) y **193** (b) se muestran en la Figura 5.19.



**Figura 5.19.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz) de **192** (a) y RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) **193** (b).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **192**, aparece una señal aromática apantallada a  $\delta_H$  6.26 ppm característica del protón en posición orto respecto a la agrupación NH-N=N. En este caso, la señal del grupo NH a  $\delta_H$  12.67 ppm experimenta un ensanchamiento importante y solo es posible distinguirla con un aumento considerable de la escala vertical del espectro. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **193** se observan dos grandes multipletes entre 7.85 y 7.60 ppm (8H) y 7.60 y 7.35 ppm (11H). El primero de ellos se asigna a las señales correspondientes a los protones orto con respecto al grupo P=O, junto a los protones orto adyacentes

al triazol del anillo procedente del alquino, mientras que en el segundo aparecen solapadas el resto de señales pertenecientes a sistemas arílicos del compuesto. La única señal que destaca es el singlete a  $\delta_H$  8.68 ppm del protón triazólico (en rojo).

El bajo rendimiento de esta transformación en el producto tándem se puede atribuir al mayor volumen y rigidez de los grupos fenilo que se encuentran como sustituyentes en el átomo de fósforo, que dificultan el acercamiento de una segunda unidad de la azida y favorecen, por tanto, la reacción de protonación, junto con diferencias de capacidad de coordinación a Cu(I) respecto a los grupos P(O)N y P(O)N<sub>2</sub>.

#### 5.4.5 Fosfacenos

La elevada afinidad del cobre por especies nitrogenadas nos hizo plantearnos el estudio de compuestos que posean la agrupación P<sup>+</sup>-N<sup>-</sup> como grupo quelante en reacciones CuAACA.<sup>64</sup> Para ello, se seleccionó la azida **167f** enantiopura, cuya síntesis se encuentra descrita en la bibliografía.<sup>65</sup>

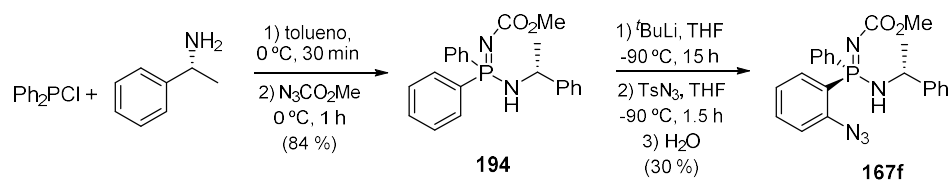
La síntesis del azidofosfaceno **167f** se llevó a cabo en dos etapas (Esquema 5.22). Primeramente, se preparó el fosfaceno **194** por tratamiento de clorodifenilfosfina con (*R*)-1-feniletilamina y posterior reacción de Staudinger con N<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Me. La litiación en posición orto de **194** con <sup>t</sup>BuLi a -90 °C durante 15 horas seguida de reacción con TsN<sub>3</sub> proporciona el sustrato de partida **167f** con un rendimiento global del 25 %. Las señales de RMN obtenidas para este compuesto coinciden con las descritas previamente en bibliografía.<sup>65</sup> Aunque el rendimiento de la última etapa dista mucho del esperado (85 %), la cantidad

---

<sup>64</sup> Venderbosch, B.; Oudsen, J.-P.; van der Vlugt, J. I.; Korstanje, T. J.; Tromp, M. Cationic Copper Iminophosphorane Complexes as CuAAC Catalysts: A Mechanistic Study. *Organometallics* **2020**, *39*, 3480-3489.

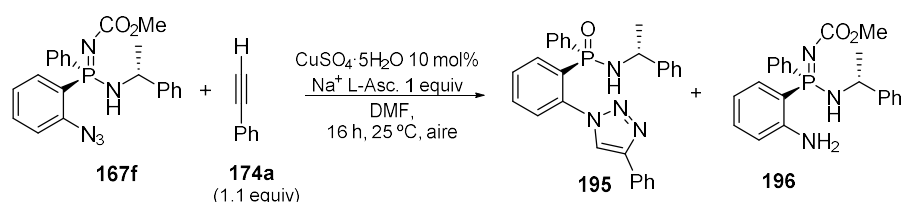
<sup>65</sup> Casimiro, M.; Roces, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Directed *ortho*-Lithiation of Aminophosphazenes: an Efficient Route to the Stereoselective Synthesis of P-chiral Compounds. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2378-2381.

obtenida de **167f** fue suficiente para poder continuar con los estudios, por lo que no se implementaron mejoras en el proceso.



**Esquema 5.22.** Síntesis de la azida **167f**.

Debido al mayor volumen de los grupos que se sitúan alrededor del átomo de fósforo y para tratar de favorecer la transformación, se decidió aumentar desde el principio la cantidad de catalizador empleado para esta prueba de un 5 a un 10 % (Esquema 5.23).

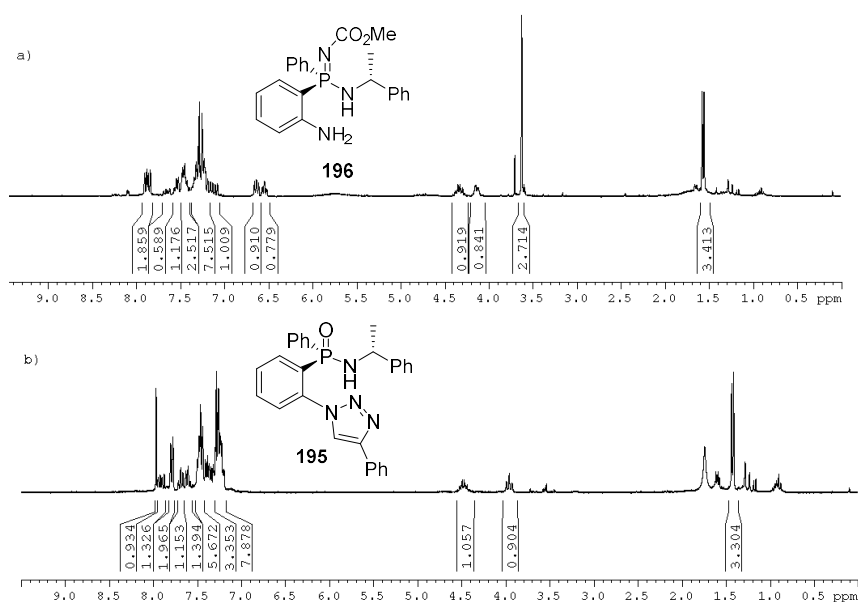


**Esquema 5.23.** Reacción de **167f** en condiciones CuAAC.

En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  del crudo de la reacción de **167f** con **174a** en DMF en presencia de la mezcla catalítica  $\text{CuSO}_4/\text{NaL-asc}$ , tras 16 horas a temperatura ambiente, se observan dos señales mayoritarias a  $\delta_P$  31.0 (32 %) y 23.0 (38 %) ppm, coincidiendo la última en desplazamiento químico con **167f**. Por otra parte, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se aprecia un singlete adecuado para el protón triazólico de **196** ( $\delta_H$  7.97 ppm), pero no así el esperable alrededor de 13 ppm para la agrupación triacenoilo.

En la purificación de la mezcla mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:1 a AcOEt) se consigue aislar de forma mayoritaria un nuevo compuesto a  $\delta_P$  24.0 ppm, cuyo desplazamiento químico no coincide con ninguna de las señales observadas en el crudo de reacción. El

análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^1\text{H}\{^3\text{P}\}$  permite identificarlo como el producto *click*, **195**, entre **167f** y fenilacetileno, que ha experimentado la hidrólisis del grupo fosfacenilo favorecida por la gel de sílice del soporte utilizado en la separación cromatográfica. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 5.20b) muestra una señal singlete a  $\delta_H 7.97$  (1H) ppm del protón localizado en el anillo de triazol y, en cambio, ha desaparecido la señal del grupo metoxilo como consecuencia de la hidrólisis.



**Figura 5.20.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) de **196** (a) y **195** (b).

Además de él, se identificó un compuesto minoritario a  $\delta_P 31.2$  ppm como la molécula **196**, procedente de la reducción del grupo azido a amino durante el transcurso de la reacción. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 5.20a) aparece un singlete muy ancho a  $\delta_H 5.74$  (2H) ppm del nuevo grupo amino formado, junto con dos señales aromáticas apantalladas a  $\delta_H 6.55$  (1H) y  $6.63$  (1H) ppm propias de los protones aromáticos en las posiciones orto y para respecto a este nuevo grupo.

La nula efectividad de este grupo para promover la reacción CuAACA puede ser debida al impedimento estérico en torno al grupo  $-P=N$ , así como al cambio de coordinación al metal que puede inducir su conjugación con el grupo  $CO_2Me$ .<sup>66</sup>

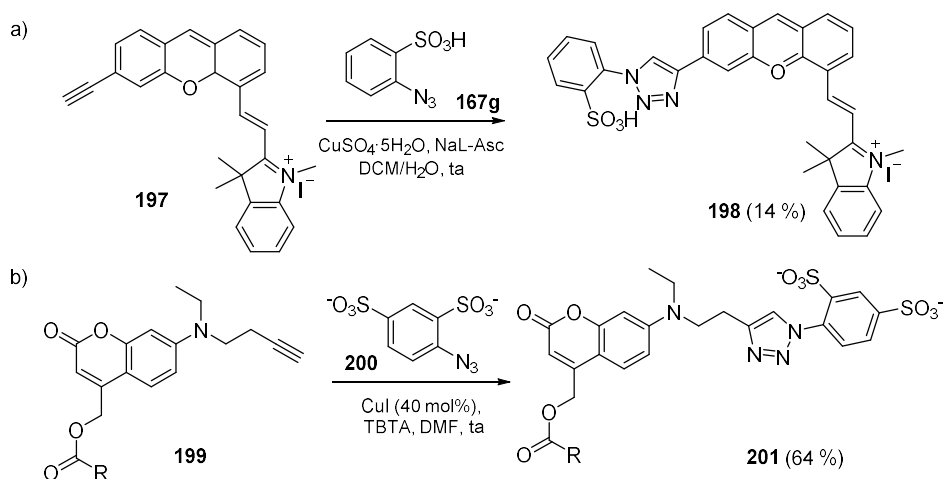
#### 5.4.6 Ácidos sulfónicos

Los resultados anteriores indican que los grupos quelantes fosforados que se han mostrado como eficaces promotores de reacciones tándem CuAACA contienen un grupo  $P^+-O^-$  muy polar con una geometría tetraédrica en el átomo de fósforo. Estas características también se encuentran en los grupos  $S^+-O^-$  de ácidos sulfónicos. Teniendo en cuenta esta similitud y con el fin de ampliar el espectro de aplicaciones de la síntesis de triaceni-triazoles, se propuso el estudio de sistemas quelantes ácido sulfónico-azida en reacciones con alquinos terminales catalizadas por Cu(I). Se conocen tan solo dos ejemplos de reacciones CuAAC de ácidos *o*-azidobencenosulfónicos o derivados. El primero de ellos describe la síntesis del triazol 1,4-disustituido **198** a partir del ácido *o*-azidobenceno sulfónico **167g** y el alquino fluorogénico derivado de DHX-hemicianina **197** (Esquema 5.24a).<sup>67</sup> El disolvente empleado para esta reacción fue una mezcla DCM/H<sub>2</sub>O con la que se obtuvo el compuesto **198** con un rendimiento pobre del 14 %. Otro ejemplo similar es la preparación de compuestos jaula específicos de membrana plasmática como **201**, en los que interviene el producto de la reacción del alquino **199** con la azida **200** (Esquema

<sup>66</sup> García-Álvarez, J.; Díez, J.; Gimeno, J.; Suárez, F. J.; Vincent, C. (Iminophosphorane)copper(I) Complexes as Highly Efficient Catalysts for 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azides with Terminal and 1-Iodoalkynes in Water: One-Pot Multi-Component Reaction from Alkynes and in situ Generated Azides. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 5854-5863.

<sup>67</sup> Gu, L.; Renault, K.; Romieu, A.; Richard, J.-A.; Srinivasan, R. Synthesis and Spectral Properties of 6'-Triazolyl-dihydroxanthene-hemicyanine Fused Near-Infrared Dyes. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12208-12215.

5.24b).<sup>68</sup> En ella, la azida aromática posee dos grupos sulfonato en las posiciones orto y para. La reacción de ambos en DMF empleando como catalizador CuI en presencia del ligando TBTA proporcionó el triazol 1,4-disustituido **201** con un rendimiento del 64 %. En ningún caso se menciona la obtención de productos distintos de los esperados.

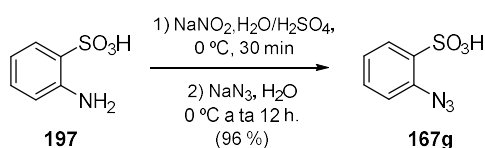


**Esquema 5.24.** Reacciones CuAAC en derivados del ácido *o*-azidobencenosulfónico descritos en bibliografía.

Para la síntesis de la azida **167g**, se usó una metodología ya empleada por Majumdar y colaboradores<sup>69</sup> que consiste en una reacción de diazotación del compuesto comercial **197** seguida de tratamiento con  $\text{NaN}_3$  (Esquema 5.25). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto obtenido de esta reacción coincide con el esperado para **167g**.

<sup>68</sup> Wagner, N.; Stephan, M.; Höglinger, D.; Nadler, A. A Click Cage: Organelle-Specific Uncaging of Lipid Messengers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13339-13343.

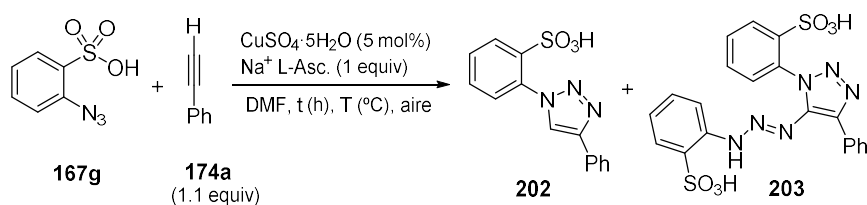
<sup>69</sup> Majumdar, K. C.; Ganai, S.; Sinha, B. An One-pot Approach to the Synthesis of Triazolobenzothiadiazepine 1,1-Dioxide Derivatives by Basic Alumina-supported Azide-Alkyne [3+2] Cycloaddition. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7806-7811.



**Esquema 5.25.** Síntesis de la azida **167g**.

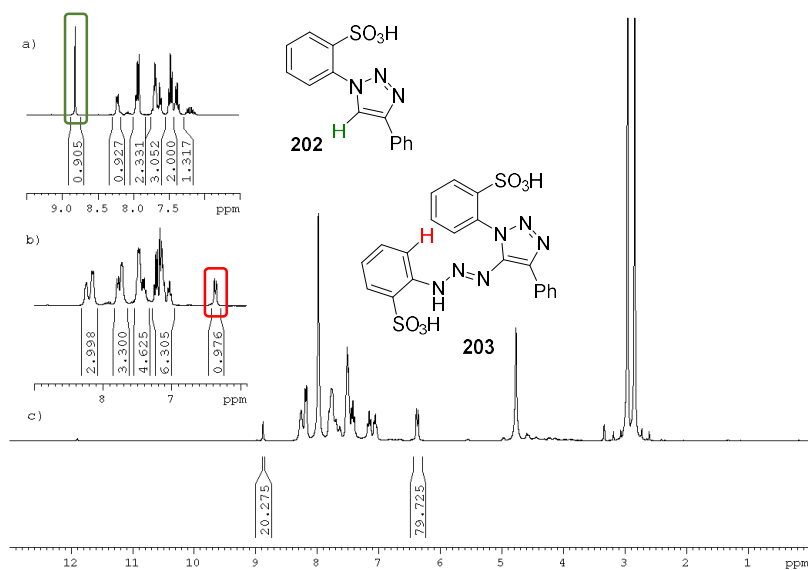
La reacción de **167g** con fenilacetileno en condiciones CuAACA a temperatura ambiente es lenta, obteniéndose tras 48 horas de reacción una conversión únicamente al producto de protonación **202** (13 %, Tabla 5.5, entrada 1). El aumento de la temperatura de reacción resultó fundamental para favorecer la transformación de **167g**. A 60 °C, la conversión de la azida es completa y se obtiene una mezcla de **202** y **203** en una proporción 64:35 (entrada 2). Estos resultados nos indican que la formación de 5-triacenil-triazoles a partir de ácidos sulfónicos es viable, aunque su prevalencia frente al compuesto de protonación es modesta. Para tratar de mejorarla, se decidió hacer un ensayo a una temperatura intermedia de 45 °C (entrada 3). Los resultados de esta prueba fueron muy positivos, invirtiéndose las proporciones hasta obtener los compuestos **202:203** en una proporción de 20:80. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes DCM:MeOH:AcOH 85:14:1) permitió aislar ambos compuestos con rendimientos del 14 y 75 %, respectivamente, y confirmar sus estructuras. Los valores de masas obtenidos en los espectros de HRMS para ambos compuestos (302.0590 para **202** y 501.0635 para **203**) coinciden con los esperados para su respectivo ion cuasimolecular (302.0594 (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) en **202** y 501.0646 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>) en **203**).

**Tabla 5.5.** Optimización de la reacción CuACA para **167g**.



Entrada	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Conversión (%)	
			202	203
1	48	25	13	0
2	6	60	64	35
3	3	45	20	80

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **202** y **203** medidos en  $\text{CD}_3\text{OD}$  se muestran en las Figuras 5.21a y 5.21b, respectivamente.



**Figura 5.21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de **202** (a), **203** (b), y del crudo de reacción de **167g** con **174a** (c).



El triazol **202** se caracteriza por el singlete del CH del heterociclo que aparece a  $\delta_H$  8.86 ppm, en tanto que la señal identificativa de **203** es el doblete a  $\delta_H$  6.36 ppm originado por los protones orto respecto al NH conforme al patrón de señales típico de triacenil-triazoles. Estos resultados ponen de manifiesto la excelente capacidad del grupo  $S^+-O^-$  de ácido sulfónico para promover la unión de un segundo equivalente de la azida frente a la reacción de protonación en las condiciones CuAACA, al contrario de lo que ocurre en otras reacciones de cicloadición catalizadas por cobre(I) de ácidos sulfónicos<sup>67</sup> y sulfonatos,<sup>68</sup> en las que se obtiene únicamente el producto de protonación. La formación mayoritaria de **203** en esta reacción denota que el concepto de cicloadición asistida por quelación se podría extender a otros sistemas quelantes.

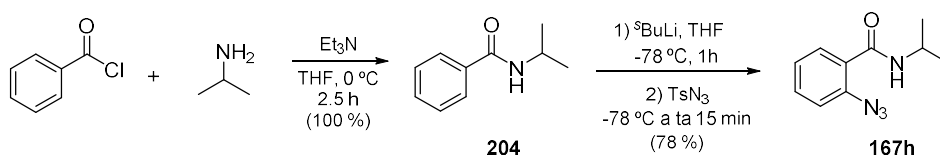
#### 5.4.7 Carboxamidas

Una vez estudiada la viabilidad de la síntesis de 5-triacenil-1,2,3-triazoles a partir de azidas con grupos quelantes en posición orto basados en heteroátomos de fósforo y azufre, se procedió a examinar el comportamiento de grupos funcionales centrados en carbono. De entre ellos, el más similar a las fosfonamidas, que proporcionaron los mejores resultados, son las carboxamidas. La reacción CuAAC en *o*-azidobenzamidas se encuentra descrita en la bibliografía utilizando una mezcla <sup>t</sup>BuOH:H<sub>2</sub>O 1:4 como disolvente y no se reporta la obtención de ningún compuesto distinto al de protonación.<sup>70</sup> Dado el papel clave del disolvente en la reacción CuAACA (Tabla 5.2), se decidió evaluar el efecto que podría inducir en esta transformación el uso de DMF como disolvente.

La *orto*-azidocarboxamida **167h** se sintetizó aplicando el esquema previamente desarrollado para los análogos fosforados. Es decir, construcción de

<sup>70</sup> Jabeen, F.; Aaliya, S.; Muhammad, S.; Fatmi, Q.; Shaheen, S.; Iqbal, L.; Afza, N.; Panda, S. S.; Ansari, F. L. Synthesis, *in Vitro* and Computational Studies of 1,4-Disubstituted-1,2,3-triazoles as Potential  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1029-1038.

la amida **204** a partir de cloruro de benzoilo e isopropilamina seguido de *orto*-litiación con  $^s\text{BuLi}$ <sup>71</sup> y reacción con tosilaazida (Esquema 5.26). De esta manera se obtiene **167h** con un rendimiento global del 78 %. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **167h**, aparecen 4 señales aromáticas cuyo patrón coincide con un anillo aromático *orto*-disustituido. La confirmación de la presencia del grupo azido se hizo a través de su espectro de IR, donde se identifica la absorción intensa de dicho grupo a  $2137\text{ cm}^{-1}$ .



Esquema 5.26. Síntesis de la azida **167h**.

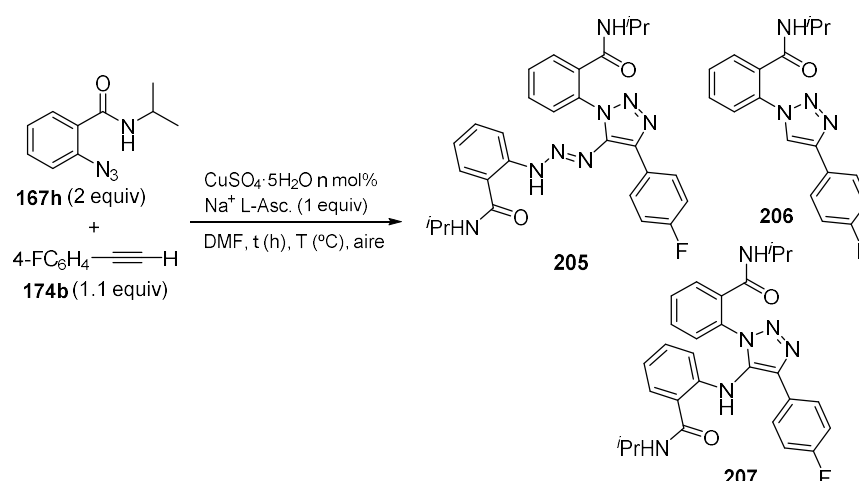
En el seguimiento de la reacción de **167h** con **174b** en DMF a temperatura ambiente empleando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}/\text{NaL-asc}$  (10 %/1 equiv) como catalizador (Tabla 5.6, entrada 1), la transformación del compuesto de partida tras una hora de reacción es prácticamente nula, por lo que se optó por aumentar el tiempo hasta 24 horas. El procesado acuoso proporciona un crudo de reacción consistente en una mezcla de los compuestos **167h**, **205**, **206** y **207** en una proporción de 49:3:44:3, obtenida por integración de las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  a  $\delta_{\text{H}}$  7.49, 12.95, 7.71 y 9.65 ppm, respectivamente. La asignación de cada señal a los compuestos correspondientes se hizo tras aislar **206**, que se obtuvo de manera pura y **205**, que se aisló en una mezcla 1:1 junto a **207** mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:4).

En un intento de mejorar la proporción de **205** y **207** frente al producto de protonación, se decidió disminuir la cantidad de catalizador hasta un 5 %, elevando la temperatura de reacción hasta  $60\text{ }^\circ\text{C}$  (entrada 2). En estas condiciones,

<sup>71</sup> Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. Contra-Friedel–Crafts *tert*-Butylation of Substituted Aromatic Rings *via* Directed Metallation and Sulfinylation. *Chem. Commun.* **2006**, 1393-1394.

se produjo efectivamente una ligera mejora de la conversión a **205** (6 %) y **207** (10 %) frente a **206** (25 %), en detrimento de la conversión de la azida, de la cual se recuperó un 58 % sin reaccionar.

**Tabla 5.6.** Optimización de la reacción en carboxamidas.

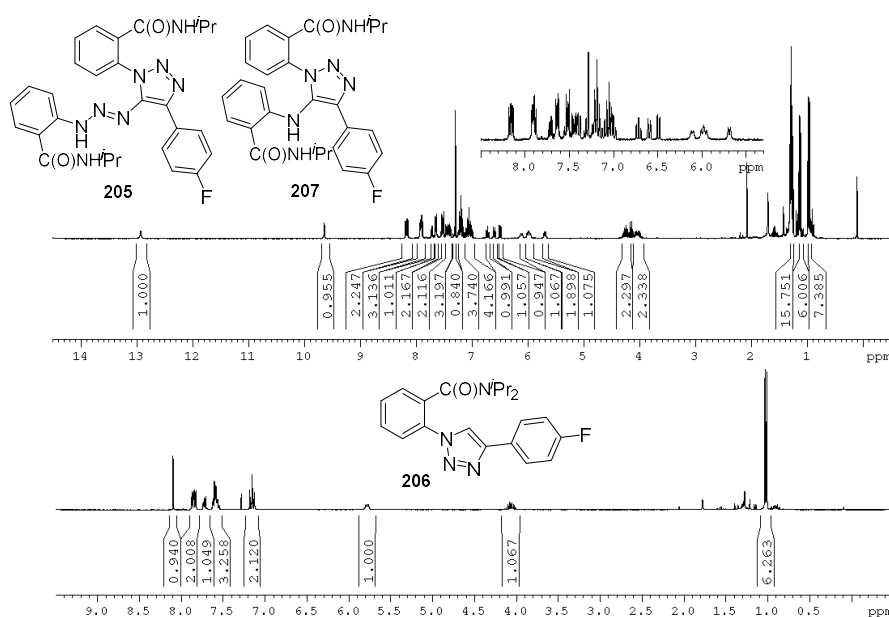


Entrada	% Cat	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Conversión (%)		
				205 <sup>a</sup>	206 <sup>b</sup>	207 <sup>b</sup>
1	10	24	25	3	44	3
2	5	24	60	6	25	10
3	5	24	100	0	88	12

[a] Aislado como una mezcla 1:1 de **205** y **207** con un rendimiento del 3% de la reacción de la entrada 2. [b] Rendimiento aislado del 69% para **206** y 10% para **207**, entrada 3.

A la vista de estos resultados y puesto que la conversión a los productos esperados es aún baja, se incrementó la temperatura hasta 100 °C (entrada 3). El resultado fue la obtención mayoritaria del producto de protonación (88 %), junto con un 12 % únicamente del producto de reordenamiento **207**. Esto implica que, a altas temperaturas, una vez formado **205**, se favorece un procedimiento de pérdida de N<sub>2</sub>, que da lugar a su transformación en el aminotriazol **207**. El triazol **206** se identifica fácilmente a través de su espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 5.22b) por los dos multipletes del anillo *para*-disustituido procedente del alquino y por

el singlete a  $\delta_H$  8.10 ppm que origina el CH del anillo de triazol. Los compuestos **205** y **207** no se consiguen separar por columna cromatográfica y se aíslan como una mezcla en proporción aproximada de 1:1. El espectro de HRMS de la mezcla mostró los dos picos de mayor intensidad a un valor de 529.2477 y 501.2424. Ambos difieren entre sí en 28 unidades ( $N_2$ ) y coinciden con los valores esperados para los iones  $[M+H]^+$  de **205** ( $C_{28}H_{30}FN_8O_2$ : 529.2476) y **207** ( $C_{28}H_{30}FN_6O_2$ : 501.2409).



**Figura 5.22.** Espectros de RMN  $^1H$  (300.13 MHz) de una mezcla 1:1 de **205** y **207** (a) y **206** (b).

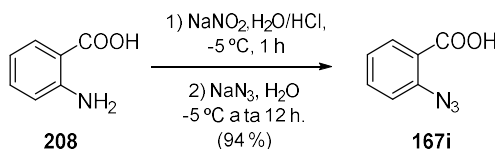
El espectro de RMN  $^{19}F$  muestra dos singletes a  $\delta_F$  -113.3 y -113.6 ppm. La señal a  $\delta_H$  12.95 ppm en el espectro de RMN  $^1H$  (Figura 5.22c) se asigna al grupo NH de triaceno de **205** por similitud a todos los compuestos que poseen esta agrupación obtenidos con anterioridad. De la misma manera, la señal a  $\delta_H$  9.65 ppm se atribuye a **207**. Se distinguen también 4 dobletes de la misma intensidad alrededor de 1 ppm, que corroboran la presencia de una mezcla de dos especies, en las cuales cada uno de los grupos  $N^iPr$  se encuentra en entornos

químicos diferentes. El aislamiento de **207** de la reacción correspondiente a la entrada 3, permitió corroborar su asignación estructural.

Los pobres resultados obtenidos con el grupo funcional carboxamida se pueden explicar por la diferente geometría del átomo central (plano frente a tetraédrico en derivados que contienen fósforo o azufre), así como la diferencia en la polaridad de los enlaces X=O (X = P, S), que influyen en la coordinación al átomo de Cu.

#### 5.4.8 Ácidos carboxílicos

La reacción CuAAC del ácido *o*-azidobenzoico ya ha sido estudiada, aunque nunca se ha empleado DMF como disolvente.<sup>72</sup> En todos los casos, se aísla como compuesto mayoritario el triazol 1,4-disustituido **209**, y no se describe la obtención de subproductos con diferente estructura. Para la síntesis de la azida **167i** (94%) se empleó el procedimiento de diazotación-reacción con azida sódica del ácido antranílico **208** usado por Selvaraju y colaboradores (Esquema 5.27).<sup>47a</sup> El espectro de RMN <sup>1</sup>H de **167i** coincide con el reseñado en la bibliografía para el compuesto.

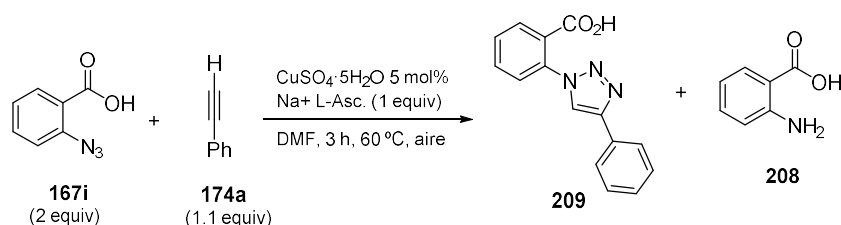


Esquema 5.27. Síntesis de la azida **167i**.

El seguimiento por TLC de la reacción de la azida **167i** con fenilacetileno en DMF empleando CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O/NaL-asc (Esquema 5.28) mostró que la

<sup>72</sup> (a) Sureshbabu, B.; Venkatachalam, R.; Sankararaman, S. Substituent Effect on the Formation of Helical to Layered Hydrogen Bond Networks in Hydroxyl and Carboxyl Substituted 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazoles. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 6098-6106. (b) Zhao, F.; Chen, Z.; Xie, K.; Yang, R.; Jiang, Y.-B. One-pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from Nitrobenzenes. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 109-113.

transformación de **167i** a temperatura ambiente era prácticamente nula después de una hora de reacción. Efectuando la reacción a 60 °C, se logra la transformación cuantitativa en 3 horas.



**Esquema 5.28.** Reacción de **167i** en condiciones CuAACA.

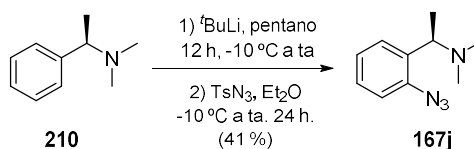
El espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción consiste en una mezcla de los compuestos **208** y **209** en una proporción 88:12, identificados por comparación de las señales con las descritas en la bibliografía para ambos productos. En ningún caso aparecen indicios de la formación de 5-triacenil-triazoles. Es decir, el grupo -COOH carece de capacidad para promover la reacción CuAACA.

#### 5.4.9 *N,N*-dimetil-1-metilamina

El efecto quelante en arilazidas con grupos carboxilo y carboxamido en posiciones orto parece insuficiente para posibilitar en una extensión apreciable el proceso CuAACA. Una alternativa interesante, también basada en un grupo funcional con uniones carbono-heteroátomo, sería introducir un brazo donador de tipo alquilamino. La configuración tetraédrica del átomo de carbono bencílico proporciona flexibilidad conformacional y el átomo de nitrógeno se distingue por su facilidad de coordinación a cationes de cobre.<sup>73</sup> Además, es muy sencillo incorporar quiralidad en un sustituyente de esta naturaleza.

<sup>73</sup> (a) Peña, Q.; Lorenzo, J.; Sciortino, G.; Rodríguez-Calado, S.; Maréchal, J.-D.; Bayón, P.; Simaan, A. J.; Iranzo, O.; Capdevila, M.; Palacios, O. Studying the Reactivity of "Old" Cu(II) Complexes for "Novel" Anticancer Purposes. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *195*, 51-

Para explorar la viabilidad de esta alternativa, se preparó la aminoazida **167j** mediante el protocolo aplicado anteriormente en compuestos afines. Es decir, litiación dirigida a la posición orto de (*R*)-*N,N*-dimetil-1-feniletan-1-amina **210**<sup>74</sup> seguida de transferencia del grupo N<sub>3</sub> de la tosilazida (Esquema 5.29).



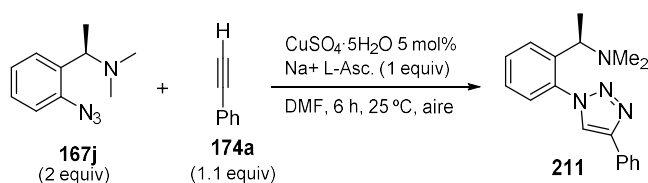
**Esquema 5.29.** Síntesis de la azida **167j**.

El compuesto **167j** se aisló con un 41 % de rendimiento después de una purificación por cromatografía de columna. La presencia del grupo azido en posición orto se confirmó por la banda intensa en el espectro de IR a  $\nu$  2115 cm<sup>-1</sup> y por el patrón de multiplicidades producido por los protones aromáticos en el espectro de RMN <sup>1</sup>H.

El tratamiento de **167j** con **174a** en las condiciones de reacción CuAACA condujo a la formación exclusiva del triazol **211** (Esquema 5.30). El producto se aisló tras una purificación por columna con un rendimiento del 88 %. La formación de un anillo de triazol 1,4-disustituido se constata en su espectro de RMN <sup>1</sup>H por el singlete a  $\delta_H$  8.15 ppm del protón triazólico.

60. (b) Paul, G. C.; Sarkar, P.; Mukherjee, C. Effect of H-bond and Molecular Geometry towards Innocent and Non-innocent Behavior of 3,5-di-*tert*-butyl-2-aminophenol Units Attached to a Piperazine Backbone: Co(III) and Cu(II) Complexes. *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *486*, 213-220. (c) Paul, M.; Teubner, M.; Grimm-Lebsanft, B.; Golchert, C.; Meiners, Y.; Senft, L.; Keisers, K.; Liebhaeuser, P.; Roesener, T.; Biebl, F.; Buchenau, S.; Naumova, M.; Murzin, V.; Krug, R.; Hoffmann, A.; Pietruszka, J.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Ruebhausen, M.; Herres-Pawlis, S. Exceptional Substrate Diversity in Oxygenation Reactions Catalyzed by a Bis( $\mu$ -oxo) Copper Complex. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 7556-7562.

<sup>74</sup> van Koten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H. Polynuclear Aryl-copper Species and Neutral Aryl-cuprates with a Chiral-CH(Me)NMe<sub>2</sub> Ortho Substituent. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 569-578.



**Esquema 5.30.** Reacción de **167j** en condiciones CuAACA.

A la vista de los resultados obtenidos con los grupos polares quelantes carboxilo, carboxamido y *N,N*-dimetilamino, se concluye que los grupos basados en carbono no son aptos para promover la reacción CuAACA.

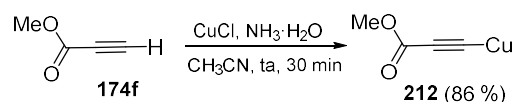
### 5.5 Reacción de fosfonamidas con acetiluros de cobre. Identificación de intermedios de reacción

La reacción de cicloadición de 1-metalalquinos con organoazidas procede de una manera más eficiente y selectiva que en el caso de introducir un alquino terminal. Esto es debido a que el primer paso del mecanismo es precisamente la formación del acetiluro metálico. Este tipo de especies se han usado además para promover la síntesis de triazoles 1,4,5-trisustituídos. En presencia del electrófilo adecuado, es posible obtener triazoles 5-sustituídos a partir de azidas y acetiluros de cobre con excelentes rendimientos y bajos tiempos de reacción.<sup>75</sup> Con el objetivo de tratar de mejorar la eficiencia de la reacción

<sup>75</sup> (a) Wang, B.; Liu, N.; Shao, C.; Zhang, Q.; Wang, X.; Hu, Y. Preparation of 1,4,5-Trisubstituted 5-Acyl-1,2,3-triazoles by Selective Acylation between Copper(I)-Carbon(*sp*) and Copper(I)-Carbon(*sp*<sup>2</sup>) Bonds with Acyl Chlorides. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2564-2568. (b) Wang, B.; Zhang, J.; Wang, X.; Liu, N.; Chen, W.; Hu, Y. Tandem Reaction of 1-Copper(I) Alkynes for the Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 5-Chloro-1,2,3-triazoles. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10519-10523. (c) Wang, B.; Ahmed, M. N.; Zhang, J.; Chen, W.; Wang, X.; Hu, Y. Easy Preparation of 1,4,5-Trisubstituted 5-(2-alkoxy-1,2-dioxoethyl)-1,2,3-triazoles by Chemoselective Trapping of Copper(I)-Carbon Bond with Alkoxyl Chloride. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6097-6100. (d) Wang, B.; Liu, N.; Chen, W.; Huang, D.; Wang, X.; Hu, Y. Minutes Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 5-Dialkylamino-1,2,3-triazoles by 1-Copper(I)-Alkyne Controlled Tandem Process. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 401-407. (e) Wang, X.; Wang, X.; Wang,



CuAACA con alquinos alifáticos deficientes en electrones como el propiolato de metilo, con el que el tiempo necesario para completar la reacción catalítica es de 40 horas, se propuso llevar a cabo la transformación en presencia del correspondiente acetiluro de Cu. En primer lugar, fue necesaria la síntesis de **212a**<sup>76</sup> a partir del correspondiente alquino terminal y cloruro de cobre(I) en presencia de una solución acuosa de amoníaco (Esquema 5.31). El compuesto se recupera como un sólido amarillo tras una etapa de filtrado de la reacción con un rendimiento del 86 % y los espectros de RMN obtenidos para él coinciden con los descritos previamente en la literatura.

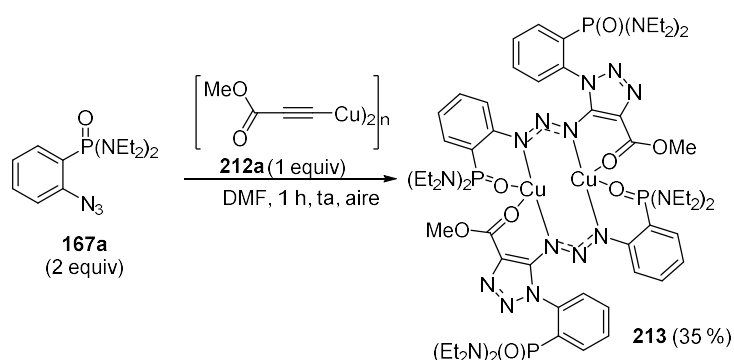


**Esquema 5.31.** Síntesis de los acetiluros de cobre **212a**.

Para la reacción de **167a** y **212a** en DMF (Esquema 5.32), al introducir el metal en una especie en el que su estado monooxidado se encuentra estabilizado, no es necesaria la adición de ascorbato de sodio en el medio. Desde el comienzo de la reacción a temperatura ambiente se observa la aparición de un precipitado de color rojo, que se redissuelve por adición de cloroformo tras una hora debido a que en este tiempo la transformación de **167a** es completa según el seguimiento por TLC.

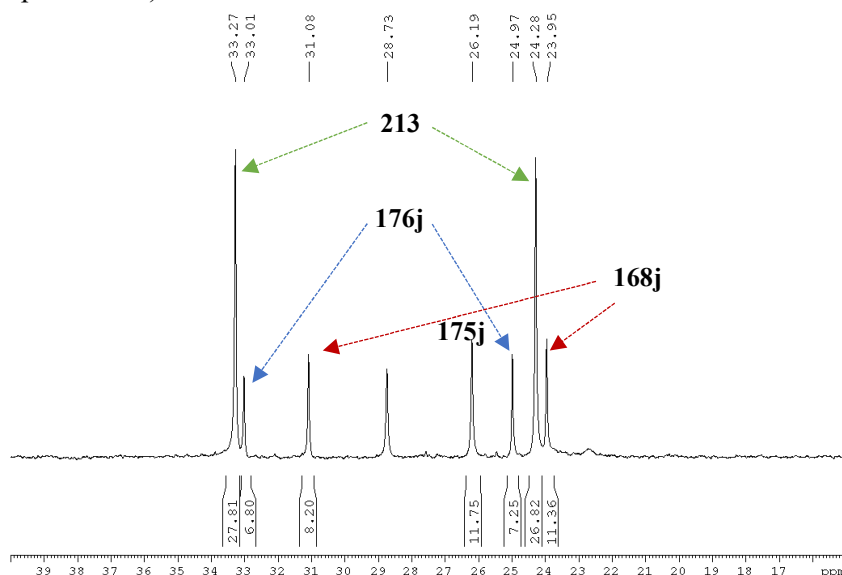
X.; Zhang, J.; Liu, C.; Hu, Y. *In-situ* Generated and Premade 1-Copper(I) Alkynes in Cycloadditions. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1231-1248.

<sup>76</sup> Chang, X.-Y.; Low, K.-H.; Wang, J.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. From Cluster to Polymer: Ligand Cone Angle Controlled Syntheses and Structures of Copper(I) Alkynyl Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10312-10316.



**Esquema 5.32.** Reacción de **167a** con **212a**. Síntesis del complejo **213**.

Tras un procesamiento acuoso, en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  del crudo obtenido se detectan 7 señales nuevas (Figura 5.23). Por comparación con los espectros de los compuestos obtenidos en la reacción con el alquino libre en condiciones catalíticas se identifican las de **168j** ( $\delta_P$  24.0 y 31.1 ppm, 16 %), **175j** ( $\delta_P$  26.2 ppm, 12 %) y **176j** ( $\delta_P$  25.0 y 33.0 ppm, 14 %). Además, aparecen dos señales mayoritarias (54 %) no identificadas con anterioridad a  $\delta_P$  24.3 y 33.3 ppm (compuesto **213**).



**Figura 5.23.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) de la reacción entre **167a** y **212a**.

El intento de separación cromatográfica produjo la descomposición del compuesto nuevo. Por ello, en un segundo intento se procedió a la precipitación de **213** directamente del crudo de la reacción utilizando una mezcla de AcOEt/CHCl<sub>3</sub>. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto (Figura 5.24) no se observa ninguna señal alrededor de  $\delta_H$  12-13 ppm que revelaría la existencia de un protón triacénílico. Las señales de protones aromáticos concuerdan con la presencia de dos anillos de benceno disustituidos. Destaca la señal a  $\delta_H$  5.37 ppm, muy apantallada en comparación con la observada para 5-triacenil-triazoles, que podría coincidir con un protón aromático en posición orto respecto a un átomo de nitrógeno con una elevada capacidad de deslocalización de densidad de carga negativa hacia el anillo. A  $\delta_H$  3.07 ppm, aparece el singlete del grupo CO<sub>2</sub>Me que indica la unión del resto alquinilo a la molécula.

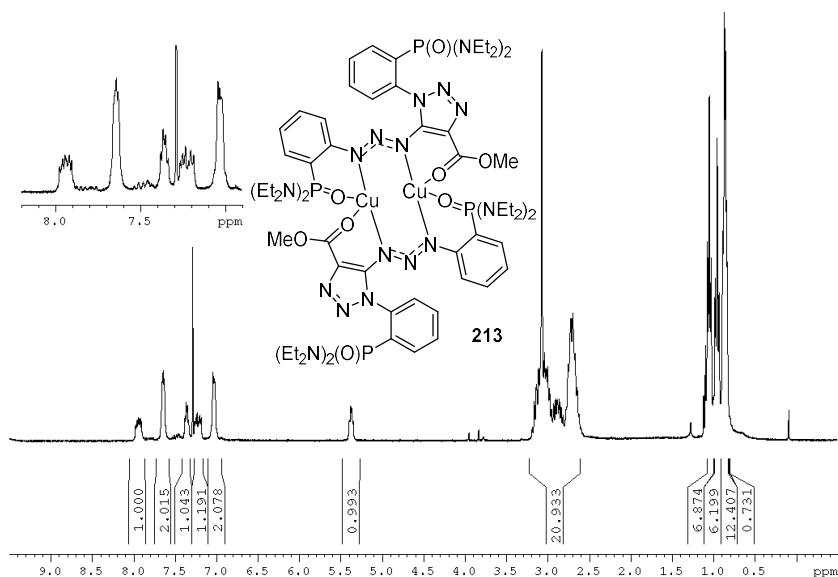
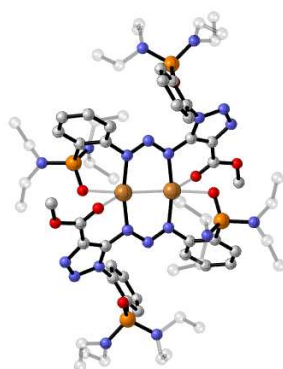


Figura 5.24. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) del complejo **213**.

La cristalización del compuesto en una mezcla de cloroformo y acetato de etilo permitió la obtención de monocristales aptos para difracción de rayos X con los que se consiguió dilucidar su estructura. El compuesto **213** cristaliza en el grupo espacial *P*<sub>2</sub><sub>1</sub>/*n* del sistema monoclinico, y su estructura molecular se

muestra en la Figura 5.25. Las distancias y ángulos de enlace más características aparecen en la Tabla 5.7.



**Figura 5.25.** Estructura molecular de compuesto **213**.

El complejo presenta una estructura dimérica en la que los centros metálicos se unen a dos moléculas del ligando a través de los átomos de nitrógeno de cada uno de los extremos del triaceno generando un anillo de 8 eslabones que se dispone de manera casi planar. La esfera de coordinación del metal se completa por la unión de uno de los grupos P=O del ligando y el carbonilo del resto CO<sub>2</sub>Me. El ángulo de enlace N-Cu-N es 168.1(7)° en **213** indicando una distorsión de la planaridad debida a la coordinación con los restos P=O y C=O. Las distancias de enlace Cu-N son 1.934(2) y 1.942(2) Å, mientras que la distancia Cu···Cu es 2.539(5) Å, inferior a la suma de los radios de Van der Waals de dos átomos de Cu (2.64 Å). Sin embargo, la posición de los centros metálicos dentro de la estructura tiende a mantener la máxima distancia entre ambos, por lo que se deduce que no existe enlace entre ellos, sino que se sitúan cerca debido a restricciones geométricas, al igual que en otros complejos metálicos de triacenos encontrados en la bibliografía.<sup>77</sup> En cuanto a los átomos de fósforo, en todos ellos se observa una geometría tetraédrica distorsionada. Las distancias de enlace P=O

---

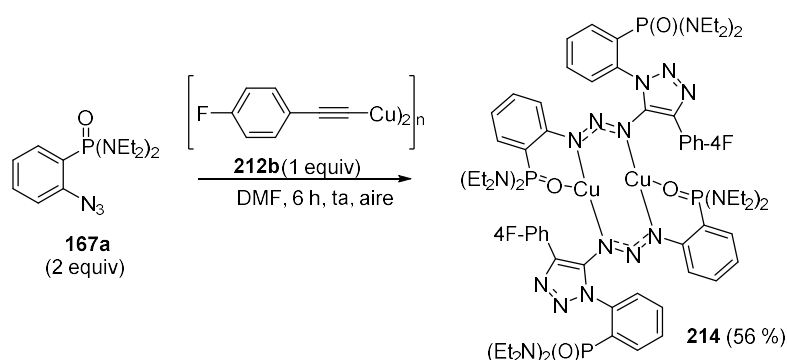
<sup>77</sup> Cai, Z.-M.; Yu, G.; Lv, Q.-Y.; Jiang, W.-Q.; Zhan, S.-Z. Synthesis and Structures of Dinuclear Copper(I) and Silver(I) 1,3-Bis- [(2-chloro)benzene]triazenide Complexes. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2012**, 638, 1519-1522.

son superiores en los grupos que presentan coordinación con los átomos de Cu (distancia de enlace P27=O28 1.486(2)) que en los que se encuentran libres (distancias de enlace P47=O48 1.475(2)) debido a la propia interacción con el metal. La orientación del enlace P=O que no participa en el enlace de hidrógeno se mantiene, al igual que en los ligandos **168b** y **180**, de manera paralela y orientada hacia el anillo triazólico. La estructura del compuesto **213** es similar a otros complejos de Cu(I) con triacenos unidos a anillos aromáticos con grupos polares en la posición orto.<sup>78</sup> Mientras que los complejos de triacenos con cobre(I) son conocidos, no existen precedentes bibliográficos de complejos de triacencil-triazoles.

Con el objetivo de estudiar si la metodología es extensible a otros triacencil-triazoles que incluyan grupos funcionales no coordinantes en la posición 4 del anillo triazólico, se propuso la síntesis del complejo dimérico **214** empleando como fuente de alquino el acetiluro **212b**, que se sintetizó de manera similar a **212a**.<sup>79</sup> En este caso, el tiempo de reacción necesario para que se completara la reacción fue de 6 horas debido a la baja solubilidad del acetiluro de cobre en el medio de reacción (Esquema 5.33). Tras un procesado acuoso, y una etapa de purificación por precipitación en una mezcla de cloroformo y acetato de etilo, se aísla **214** como un sólido rojo con un rendimiento del 56 %.

<sup>78</sup> (a) Ríos-Moreno, G.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Walsh, P. J. Synthesis, Characterization, and Structure of Dinuclear Copper(I) and Silver(I) Complexes of Ortho-Functionalized 1,3-bis(aryl)triazene Ligands. *Polyhedron* **2003**, *22*, 563-568. (b) Nuricumbo-Escobar, J. J.; Campos-Alvarado, C.; Rocha-Alonso, F.; Ríos-Moreno, G.; Morales-Morales, D.; Höpfl, H.; Parra-Hake, M. Versatile Nuclearity in Copper Complexes with Ortho Functionalized 1,3-bis(aryl)triazene Ligands. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1150-1156.

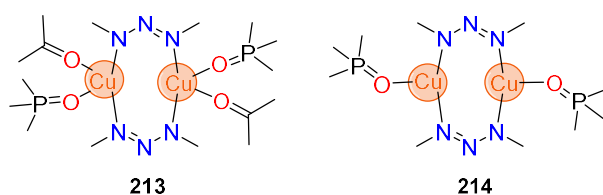
<sup>79</sup> Jouvin, K.; Veillard, R.; Theunissen, C.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C. Evano, G. Unprecedented Synthesis of Alkynylphosphine-boranes through Room-Temperature Oxidative Alkynylation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4592-4595.



**Esquema 5.33.** Reacción de **167a** con **212b**. Síntesis del complejo **214**.

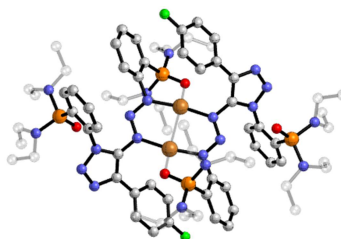
La cristalización de **214** en una mezcla 1:1 de diclorometano y acetona, permitió el estudio de su estructura en estado sólido gracias a la obtención de monocristales aptos para difracción de rayos X. El compuesto **214** cristaliza en el grupo espacial *PI* del sistema triclinico. Su estructura molecular y distancias y ángulos de enlace más características se muestran en la Tabla 5.7.

Dicho complejo presenta una estructura dimérica análoga a la **213**. En este caso, el metal presenta una geometría en T debida a la coordinación de los átomos de Cu a un átomo de nitrógeno de sendas unidades de ligando, que se completa por unión a uno de los grupos P=O de cada ligando (Figura 5.26). Los ángulos de enlace N-Cu-N son  $163.0(1)^\circ$ , ligeramente inferiores que para **213**, lo cual indica una mayor distorsión de la planaridad en este compuesto. La distancia Cu...Cu es muy similar en ambos compuestos ( $2.539(5)$  Å para **213** y  $2.535(8)$  Å para **214**).



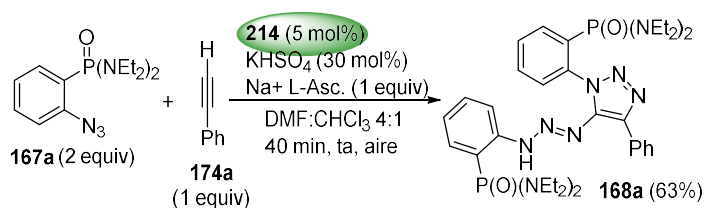
**Figura 5.26.** Representación esquemática de la geometría de los átomos de Cu en **213** y **214**.

**Tabla 5.7.** Estructura molecular de **214** y distancias (Å) y ángulos de enlace (°) más característicos de los compuestos **213** y **214**.



Átomos	213	Átomos	214
Cu1–N1	1.934(2)	Cu1–N6	1.922(2)
Cu1–N3	1.942(2)	Cu1–N8	1.920(2)
Cu1–O10	2.449(2)	Cu1–O58	2.110(2)
Cu1–O28	2.224(2)		
P27–O28	1.486(2)	P27–O28	1.476(2)
P27–N34	1.647(3)	P27–N31	1.659(3)
P27–N29	1.641(3)	P27–N41	1.647(3)
P27–C22	1.807(2)	P27–C22	1.816(4)
P47–O48	1.475(2)	P57–O58	1.494(2)
P47–N49	1.647(2)	P57–N61	1.636(4)
P47–N54	1.657(2)	P57–N71	1.642(3)
P47–C42	1.824(3)	P57–C52	1.804(3)
Cu1–Cu1'	2.539(5)	Cu1–Cu1'	2.535(8)
O28–Cu1–O10	80.09(6)	N8–Cu1–N6	163.0(1)
O10–Cu1–N3	84.09(7)	O58–Cu1–N6	98.7(1)
O28–Cu1–N1	97.31(8)	O58–Cu1–N8	97.8(1)
N1–Cu1–N3'	168.1(8)	O58–P57–N71	107.7(1)
O28–P27–N34	108.9(1)	O58–P57–N61	115.5(2)
O28–P27–C22	110.8(1)	C52–P57–N71	109.9(2)
O28–P27–N29	112.9(1)	C52–P57–N61	106.8(2)
N34–P27–N29	108.3(1)	N61–P57–N71	106.5(2)
N29–Cu1–C22	106.9(1)	N31–P27–O28	116.7(2)
O48–P47–N54	116.4(1)	N41–P27–O28	112.4(2)
O48–P47–N49	112.1(1)	N31–P27–N41	104.5(2)
O48–P47–C42	112.9(1)	N31–P27–C22	103.3(2)
N49–P47–N54	105.4(1)	N41–P27–C22	105.3(2)
N54–P47–C42	101.7(1)		
C42–P47–N49	107.4(1)		

La estructura de los complejos **213** y **214** podría encajar con la del intermedio de la reacción CuAACA previo a la protonación de triaceno, que en este caso, al existir una concentración efectiva de cobre elevada y ser estable al aire y medios acuosos, permitió su aislamiento. Para corroborar esta hipótesis, se efectuó una reacción de control entre la fosfonamida **167a** y fenilacetileno en DMF a temperatura ambiente añadiendo un 5 % de **214** como especie catalítica. Para tratar de mantener las condiciones lo más ajustadas posible a las optimizadas, se adicionó una pequeña cantidad de KHSO<sub>4</sub>, aunque fue necesaria la adición de un 20 % de CHCl<sub>3</sub> para solubilizar el complejo (Esquema 5.34).



**Esquema 5.34.** Reacción de **167a** con fenilacetileno empleando **214** como especie catalítica.

En estas condiciones, se obtuvo el compuesto **168a** con una conversión del 63 %, comparable al 76 % de la reacción catalítica. En los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P del crudo de reacción, se observa también la formación del compuesto **168b** que se produce tras la ruptura de los enlaces N-Cu en el complejo **214** y protonación del triaceno. Estos resultados ponen de manifiesto que efectivamente el complejo **214** es un intermedio en la reacción CuAACA. La disminución de la conversión con respecto a la reacción con CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O se atribuye a la diferencia en el disolvente empleado para la reacción en ambos casos.



### 5.6 Conclusiones

- Se ha desarrollado una nueva metodología basada en una reacción CuAAC interrumpida asistida por grupos fosfonamida en la posición orto de azidas aromáticas que permite la síntesis de 5-triacenil-triazoles con buenos rendimientos. La reacción presenta una alta tolerancia a una gran variedad de grupos funcionales presentes en el fragmento alquínico.
- El estudio de la capacidad de diversos grupos funcionales como directores en la reacción CuAACA ha permitido comprobar la viabilidad de la reacción con grupos fosfinamida, óxidos de fosfina y ácidos sulfónicos, obteniendo con estos últimos los mejores resultados.
- Se han preparado dos complejos diméricos de triacenil-triazol Cu(I) **213** y **214**, que han mostrado formar parte del ciclo catalítico como intermedios de la reacción CuAACA.



## **Capítulo 6**

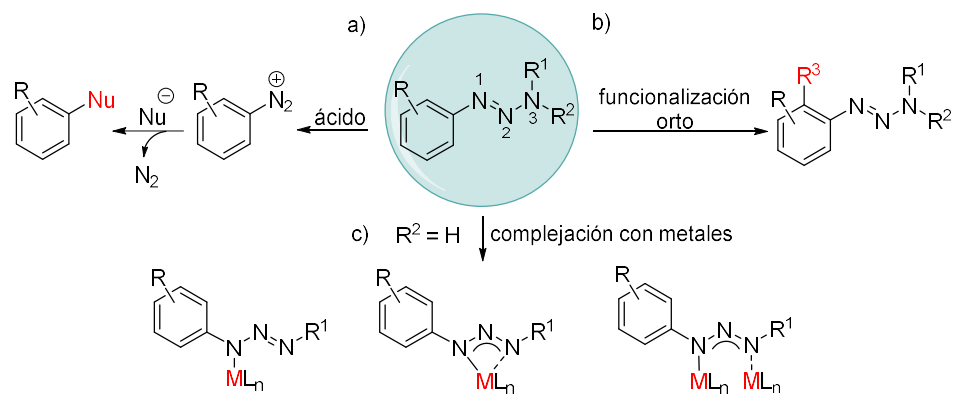
### **Química y aplicaciones de 5-triacenil-triazoles**



### 6.1 Introducción

Aunque los sistemas nitrogenados están presentes en prácticamente todos los compuestos de la naturaleza, existen numerosas agrupaciones sintéticas basadas en este elemento que han mostrado tener una gran relevancia química y biológica.<sup>1</sup> De entre ellos cabe destacar los triacenos, cuya actividad biológica ha hecho que su estudio haya recibido una importante atención a lo largo de las últimas décadas.

Los ariltiazoles son sistemas particularmente destacables por su gran variedad de aplicaciones (Esquema 6.1).



Esquema 6.1. Aplicaciones relevantes de los aril-triacenos.

<sup>1</sup> (a) Blair, L. M.; Sperry, J. Natural Products Containing a Nitrogen–Nitrogen Bond. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 794-812. (b) Kölmel, D. K.; Jung, N.; Bräse, S. Azides-Diazonium Ions-Triazenes: Versatile Nitrogen-rich Functional Groups. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 328-336.

Estos compuestos han probado ser muy estables frente a diversos reactivos como bases fuertes<sup>2</sup> o agentes reductores y organometálicos.<sup>3</sup> Sin embargo, en medios ácidos sufren una rotura entre los nitrógenos N2 y N3,<sup>4</sup> dando lugar a aminas y sales de diazonio (Esquema 6.1a). Esta particularidad es de elevada importancia sintética, ya que hace que los triacenos puedan ser considerados como grupos protectores de ambos grupos funcionales<sup>5</sup> y puedan actuar como sales de diazonio enmascaradas.<sup>6</sup>

La importancia de ser precursores de dichas sales reside en su excelente capacidad para actuar como grupos salientes, convirtiéndose en intermedios reactivos que pueden ser sustituidos por numerosos grupos funcionales como

---

<sup>2</sup> Lormann, M. E. P.; Dahmen, S.; Avemaria, F.; Lauterwasser, F.; Bräse, S. The Base-Induced Fragmentation of *N,N*-Dibenzyl-*N'*-aryltriazenes. *Synlett* **2002**, 915-918.

<sup>3</sup> Reingruber, R.; Vanderheiden, S.; Wagner, A.; Nieger, M.; Muller, T.; Es-Sayed, M.; Bräse, S. 1-Aryl-3,3-diisopropyltriazenes: An Easily Accessible and Particularly Stable Class of Triazenes Towards Strong Basic and Lewis Acid Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3314-3327.

<sup>4</sup> Landman, I. R.; Suleymanov, A. A.; Fadaei-Tirani, F.; Scopelliti, R.; Chadwick, F. M.; Severin, K. Bronsted and Lewis Acid Adducts of Triazenes. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 2317-2322.

<sup>5</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Li, H.; Koumbis, A. E.; Hughes, R.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Ramanjulu, J. M.; Bräse, S.; Solomon, M. E. Total Synthesis of Vancomycin—Part 2: Retrosynthetic Analysis, Synthesis of Amino Acid Building Blocks and Strategy Evaluations. *Chem. – Eur. J.* **1999**, *5*, 2602-2621. (b) Lazny, R.; Poplawski, J.; Köbberling, J.; Enders, D.; Bräse, S. Triazenes: A Useful Protecting Strategy for Sensitive Secondary Amines. *Synlett* **1999**, 1304-1306. (c) Kimball, D. B.; Haley, M. H. Triazenes: A Versatile Tool in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3338-3351.

<sup>6</sup> Felpin, F.-X.; Sengupta, S. Biaryl Synthesis with Arenediazonium Salts: Cross-Coupling, CH-Arylation And Annulation Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 1150-1193.

hidrógeno o deuterio,<sup>7</sup> azida,<sup>8</sup> hidróxido,<sup>9</sup> haluros,<sup>10</sup> alquinos,<sup>11</sup> o arenos,<sup>12</sup> entre otros.

Una de las aplicaciones biológicas más relevantes de los triacenos es su uso como agentes anticancerígenos. Esto es debido a que estos compuestos, en condiciones fisiológicas, sufren una descomposición proteolítica y generan compuestos de alquil-diazonio que son capaces de alquilar el ADN (Esquema 6.2). El mecanismo más estudiado es el del 1-aryl-3,3-dimetiltriaceno, en el que el primer paso es una reacción de pérdida de metilo catalizada por una enzima, seguida de una isomerización que finalmente, tras la pérdida de una unidad de anilina, genera la sal de metil-diazonio. Esta sal es capaz de alquilar el ADN por pérdida de una molécula de dinitrógeno.<sup>13</sup>

<sup>7</sup> (a) Bräse, S.; Enders, D.; Köbberling, J.; Avemaria, F. A Surprising Solid-Phase Effect: Development of a Recyclable “Traceless” Linker System for Reactions on Solid Support. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413-3415. (b) Vanderheiden, S.; Bulat, B.; Zevaco, T.; Jung, N.; Bräse, S. Solid Phase Synthesis of Selectively Deuterated Arenes. *Chem. Commun.* **2011**, 9063-9065.

<sup>8</sup> Liu, C.-Y.; Knochel, P. Preparation of Polyfunctional Aryl Azides from Aryl Triazenes. A New Synthesis of Ellipticine, 9-Methoxyellipticine, Isoellipticine, and 7-Carboethoxyisoellipticine. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7106-7115.

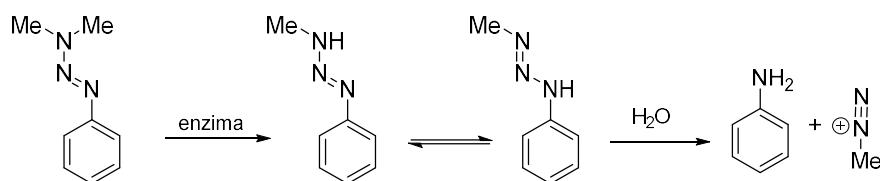
<sup>9</sup> Satyamurthy, N.; Barrio, J. R.; Bida, G. T.; Phelps, M. E. Efficient Conversion of 1-Aryl-3,3-Dialkyltriazenes to Phenols and Oxygen-18 Labeled Phenols. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4409-4412.

<sup>10</sup> (a) Barbero, M.; Degani, I.; Diulgheroff, N.; Dughera, S.; Fochi, R. 1-Aryl-3,3-dialkyltriazenes: A Convenient Synthesis from Dry Arenediazonium *o*-Benzenedisulfonimides - A High Yield Break Down to the Starting Dry Salts and Efficient Conversions to Aryl Iodides, Bromides and Chlorides. *Synthesis* **2001**, 2180-2190. (b) Döbele, M.; Vanderheiden, S.; Jung, N.; Bräse, S. Synthesis of Aryl Fluorides on a Solid Support and in Solution by Utilizing a Fluorinated Solvent. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5986-5988.

<sup>11</sup> Bräse, S.; Schroen, M. Efficient Cleavage-Cross-Coupling Strategy for Solid-Phase Synthesis - A Modular Building System for Combinatorial Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071-1073.

<sup>12</sup> Saeiki, T.; Son, E.-C.; Tamao, K. Boron Trifluoride Induced Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 1-Aryltriazenes with Areneboronic Acids. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617-619.

<sup>13</sup> (a) Beal, D. D.; Skibba, J. L.; Whitnabe, K. K.; Bryan, G. T. Effects of 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide and Its Metabolites on Novikoff Hepatoma Cells. *Cancer Res.* **1976**, *36*, 2827-2831. (b) Kleihaus, P.; Kolar, G. F.;



**Esquema 6.2.** Formación del ion metildiazonio en condiciones fisiológicas.

Los grupos triaceno son además bases de Lewis que pueden actuar como directores en reacciones de activación orto C-H o C-X asistidas por metales (Esquema 6.1b), con la ventaja añadida de que posteriormente se pueden eliminar de manera sencilla.<sup>14</sup> Además, los triacenos difuncionalizados se han empleado con éxito como ligandos para la obtención de complejos de una gran diversidad de metales a los que se pueden unir de diferentes maneras (Esquema 6.1c).<sup>15</sup> La coordinación a través de uno solo de los átomos de nitrógeno da lugar a complejos monoméricos, en tanto que la intervención de los dos átomos de nitrógeno de los extremos como centros donadores determina su actuación como agentes quelantes o bien la formación de diferentes metalaciclos o polímeros de coordinación. La introducción de nuevos centros donadores en la posición orto de los anillos aromáticos permite modificar la capacidad de coordinación de los

Margeson, G. P. Interaction of the Carcinogen 3,3-Dimethyl-1-phenyltriazeno with Nucleic Acids of Various Rat Tissues and the Effect of a Protein-free Diet. *Cancer Res.* **1976**, *36*, 2189-2193.

<sup>14</sup> Sun, H.; Huang, Y. Recent Progress in the Development of Multitasking Directing Groups for Carbon-Hydrogen Activation Reactions. *Synlett* **2015**, *26*, 2751-2762.

<sup>15</sup> (a) Kalden, D.; Kriek, S.; Gçrls, H.; Westerhausen, M. Coordination Chemistry of *N*-(2-Pyridylethyl)-Substituted Bulky Amidinates and Triazenides of Magnesium. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 4361-4369. (b) Camarena-Díaz, J. P.; Iglesia, A. L.; Chávez, D.; Aguirre, G.; Grotjahn, D. B.; Reingold, A. L.; Parra-Hake, M.; Miranda-Soto, V. Rh<sup>(III)</sup>Cp\* and Ir<sup>(III)</sup>Cp\* Complexes of 1-[(4-Methyl)phenyl]-3-[(2-methyl-4'-R)imidazol-1-yl]triazenide (R = *t*-Bu or H): Synthesis, Structure, and Catalytic Activity. *Organometallics* **2019**, *38*, 844-851. (c) Beweries, T.; Reiß, F.; Rothe, J.; Schulz, A.; Villinger, A. Triazenido Complexes of Titanocene(III). *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 1993-1998. (d) McKay, A. I.; Cole, M. L. Structural Diversity in a Homologous Series of Donor Free Alkali Metal Complexes Bearing a Sterically Demanding Triazenide. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 2948-2952. (e) Gytton, M. R.; Leverett, A. R.; Cole, M. L.; McKay, A. I. Bulky Bis(aryl)triazenides: Just Aspiring Amidinates? A Structural and Spectroscopic Study. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 5653-5661.



aril-triacenos, ya que facilitan la posibilidad de obtener nuevos anillos quelato con los centros metálicos,<sup>16</sup> transformando su entorno químico y también actuar como ligandos hemilábiles facilitando el acceso a complejos con posibles aplicaciones en catálisis.<sup>17</sup>

Por otro lado, los 1,2,3-triazoles son heterociclos nitrogenados aromáticos que, aunque no se encuentran en la naturaleza, han encontrado aplicaciones en innumerables campos como procesos de bioconjugación,<sup>18</sup> agroquímica,<sup>19</sup> química medicinal<sup>20</sup> y supramolecular.<sup>21</sup> Además, la facilidad de

<sup>16</sup> (a) Nuricumbo-Escobar, J. J.; Campos-Alvarado, C.; Ríos-Moreno, G.; Morales-Morales, D.; Walsh, P. J.; Parra-Hake, M.; Binuclear Palladium(I) and Palladium(II) Complexes of ortho-Functionalized 1,3-Bis(aryl)triazenido Ligands. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6182-6189. (b) Nuricumbo-Escobar, J. J.; Campos-Alvarado, C.; Rocha-Alonso, F.; Ríos-Moreno, G.; Morales-Morales, D.; Höpfl, H.; Parra-Hake, M. Versatile Nuclearity in Copper Complexes with Ortho Functionalized 1,3-Bis(aryl)triazenido Ligands. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1150-1156.

<sup>17</sup> Braunstein, P.; Naud, F. Hemilability of Hybrid Ligands and the Coordination Chemistry of Oxazoline-Based Systems. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *409*, 680-699.

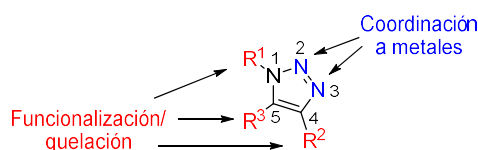
<sup>18</sup> (a) Pieters, J.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. Application of the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Chemical Biology: Approaches Toward Multivalent Carbohydrates and Peptides and Peptide-Based Polymers. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1181-1190. (b) Dirks, A. J.; Cornelissen, J.; van Delft, F. L.; van Hest, J. C. M.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E.; Rutjes, F. From (bio)Molecules to Biohybrid Materials with the Click Chemistry Approach. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1200-1210. (c) Lutz, J.-F. Copper-Free Azide-Alkyne Cycloadditions: New Insights and Perspectives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182-2184. (d) Lutz, J. F.; Börner, H. G. Modern Trends in Polymer Bioconjugates Design. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 1-39.

<sup>19</sup> (a) Wang, Y.; Xu, K.; Bai, G.; Huang, L.; Wu, Q.; Pan, W.; Yu, S. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Triazole Compounds Containing Piperazine Moiety. *Molecules* **2014**, *19*, 11333-11340. (b) Kotthireddy, K. K.; Pasula, A. Comprehensive Review on the Applications of Coumarin Fused with Five Membered Heterocyclics in the Field of Material Chemistry, Agrochemistry and Pharmacology. *Res. L. Life Sci. Bioinform. Pharm. Chem. Sci.* **2018**, *4*, 203-224.

<sup>20</sup> (a) Hein, C. D.; Liu, X.-M.; Wang, D. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216-2230. (b) Verma, N. K.; Mondal, D.; Bera, S. Pharmacological and Cellular Significance of Triazole-Surrogated Compounds. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 2305-2572. (c) Mashayekh, K.; Shiri, P. An Overview of Recent Advances in the Applications of Click Chemistry in the Synthesis of Bioconjugates with Anticancer Activities. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 13459-13478.

<sup>21</sup> (a) Miljanic, O. S.; Dichtel, W. R.; Aprahamian, I.; Rohde, R. D.; Agnew, H. D.; Heath, J. R.; Stoddart, J. F. Rotaxanes and Catenanes by Click Chemistry. *QSAR Comb. Sci.*

su preparación a través de reacciones CuAAC y la capacidad de incluir una gran variedad de grupos funcionales como sustituyentes, hacen que estos grupos funcionales sean excelentes candidatos para el diseño de ligandos con aplicaciones en catálisis (Figura 6.1). Estos heterociclos poseen dos átomos de nitrógeno (N2 y N3) que se pueden coordinar a metales, siendo el N3 el más básico y del que se han descrito un mayor número de complejos.<sup>22</sup> La introducción de diversos grupos funcionales en las posiciones 1, 4 y 5 permite construir de manera sencilla una gran variedad de ligandos quelantes.



**Figura 6.1.** Potencial de los 1,2,3-triazoles en química de coordinación.

Los 5-triacenil-triazoles sintetizados en el capítulo anterior son sistemas moleculares que contienen tanto triacenos como triazoles, además, la presencia de grupos coordinantes en la posición orto de los anillos aromáticos, junto a la gran variedad de grupos funcionales que se pueden introducir en la posición 4 del anillo de triazol amplían la posibilidad de quelación a centros metálicos. En este capítulo, se describe una primera aproximación a la química de los 5-triacenil-triazoles, así como su coordinación a diversos metales.

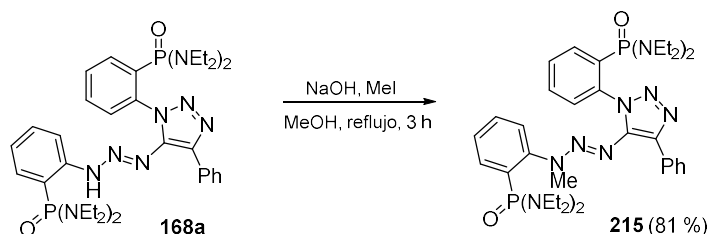
**2007**, 26, 1165-1174. (b) Aprahamian, I.; Miljanic, O. S.; Dichtel, W. R.; Isoda, K.; Yasuda, T.; Kato, T.; Stoddart, J. F. Clicked Mechanically Interlocked Molecules. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1856-1869. (c) Altintas, O.; Speros, J. C.; Bates, F. S.; Hillmyer, M. A. Straightforward Synthesis of Model Polystyrene-block-poly(vinyl alcohol) Diblock Polymers. *Polym. Chem.* **2018**, 9, 4243-4250. (d) Gulyuz, S.; Ozkose, U. U.; Kocak, P.; Telci, D.; Yilmaz, O.; Tasdelen, M. A. In-vitro Cytotoxic Activities of Poly(2-ethyl-2-oxazoline)-based Amphiphilic Block Copolymers Prepared by CuAAC Click Chemistry. *eXPRESS Polym. Lett.* **2018**, 12, 146-158.

<sup>22</sup> Elliott, P. I. P. Organometallic Complexes with 1,2,3-Triazole-Derived Ligands. In *Organometallic Chemistry*; RSC Publishing: Cambridge, 2014; Vol. 39; pp. 1-25.

## 6.2 Reacciones de los 5-triacenil-triazoles

### 6.2.1 Metilación

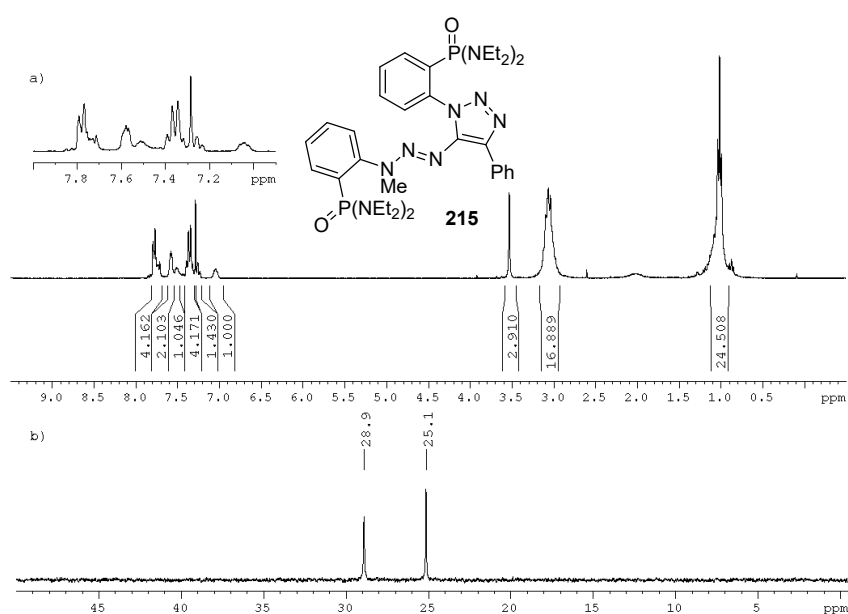
Como se ha comentado en la introducción, los triacenos muestran una importante actividad biológica como agentes alquilantes del ADN. En nuestro caso, disponemos de un sistema que posee dos grupos aromáticos en los extremos del triaceno. Con el objetivo de evaluar la viabilidad de la alquilación en el fragmento triacénilo, decimos sustituir el hidrógeno de triaceno en **168a** por un grupo metilo. Para esta reacción, se utilizó una pequeña modificación del procedimiento descrito por Stefane y colaboradores<sup>23</sup> y que consiste en la abstracción del protón triacénico con hidróxido de sodio e introducción del grupo metilo mediante una reacción de sustitución nucleofílica con MeI. De esta manera, se obtuvo el compuesto **215** con un rendimiento del 81 % (Esquema 6.3).



Esquema 6.3. Metilación del 5-triacenil-triazol **168a**.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto (Figura 6.2a) se observa la desaparición de la señal a  $\delta_H$  13 ppm que indica la pérdida del protón presente en el fragmento triaceno. En su lugar, aparece un singlete a  $\delta_H$  3.05 ppm que integra por 3 protones y que corresponde al grupo metilo introducido en la molécula. El espectro de RMN <sup>31</sup>P (Figura 6.2b) muestra dos señales singlete a  $\delta_P$  28.9 y 25.1 ppm de cada uno de los átomos de fósforo de **215**.

<sup>23</sup> Štefane, B.; Kočevár, M., Polanc, S. Nitrosation with Sodium Hexanitrocobaltate(III). *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7165-7169.

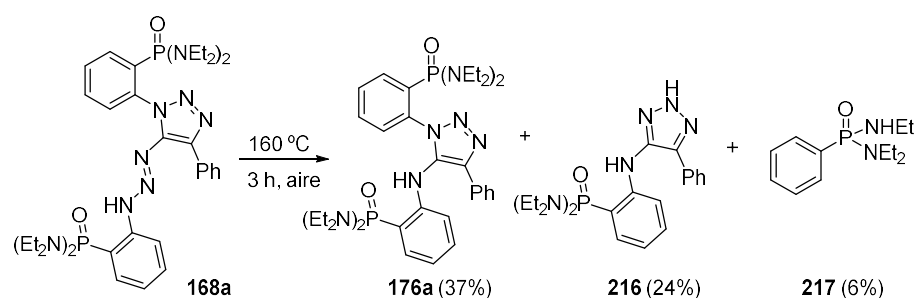


**Figura 6.2.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) (b) del compuesto **215**.

### 6.2.2 Termólisis

Como se ha comentado en la introducción, los 5-triacenil-triazoles contienen dos sistemas nitrogenados que al aplicar unas determinadas condiciones se pueden transformar de manera individual en compuestos diversos. Para estudiar su comportamiento conjunto, decimos calentar **168a** a la temperatura de fusión del compuesto sin emplear disolvente.<sup>24</sup> El resultado de esta reacción fue la obtención de una mezcla de los compuestos **176a**, **216** y **217** en una proporción de 48:33:6 (Esquema 6.4).

<sup>24</sup> Lieber, E.; Chao, T.-S.; Rao, C. N. R. Synthesis and Isomerization of Substituted 5-amino-1,2,3-triazoles. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 654-662.

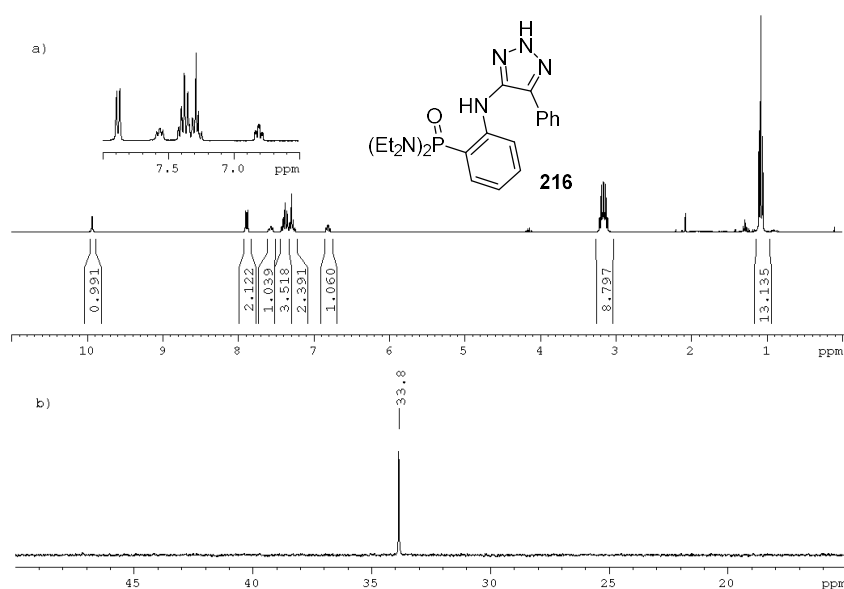


**Esquema 6.4.** Transformación termolítica de **168a**. Síntesis de **176a**, **216** y **217**.

La purificación del crudo mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:1) permitió separar e identificar cada uno de ellos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$  de **176a** coinciden con los obtenidos para uno de los subproductos procedente de la reacción CuAACA entre **167a** y fenilacetileno y se identifica por comparación con los datos espectroscópicos de **176e**, el único amino-triazol que se consiguió aislar directamente de la reacción CuAACA. La señal de RMN  $^1\text{H}$  más característica de este compuesto es el singlete a  $\delta_H$  9.78 ppm del protón amínico situado entre las subunidades Ar-NH-triazol. Se encuentran además tres señales aromáticas no acopladas a fósforo que se asocian al anillo bencénico en la posición 4 del anillo triazólico. En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  aparecen dos señales que confirman la presencia de dos átomos de fósforo en entornos químicos diferentes.

El compuesto **216**, sin embargo, presenta una única señal en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (Figura 6.3b). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 6.3a) aparece una señal singlete a  $\delta_H$  9.93 ppm similar a la del compuesto anterior y que se asigna también a un protón unido a heteroátomo que, en este caso, se encuentra formando parte de la subunidad 2H-1,2,3-triazol. En la región de protones aromáticos se identifica el anillo aromático procedente del fenilacetileno por las señales a  $\delta_H$  7.87 ( $\text{H}^{\text{orto}}$ ), 7.37 ( $\text{H}^{\text{meta}}$ ) y 7.29 ( $\text{H}^{\text{para}}$ ) ppm, así como un anillo disustituido por un grupo P=O y uno amino. La integración de las señales que aparecen en la región alifática indica que la molécula contiene dos unidades de  $\text{NEt}_2$ . La evaporación lenta de una disolución de **216** en una mezcla de acetato de

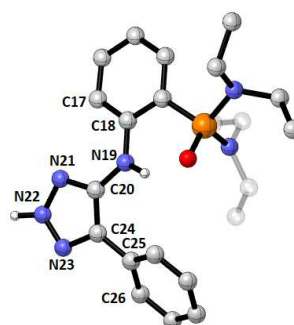
etilo y hexano permitió obtener monocristales del compuesto aptos para difracción de rayos X, con los que se pudo determinar su estructura en estado sólido (Figura 6.4).



**Figura 6.3.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) (b) de **216**.

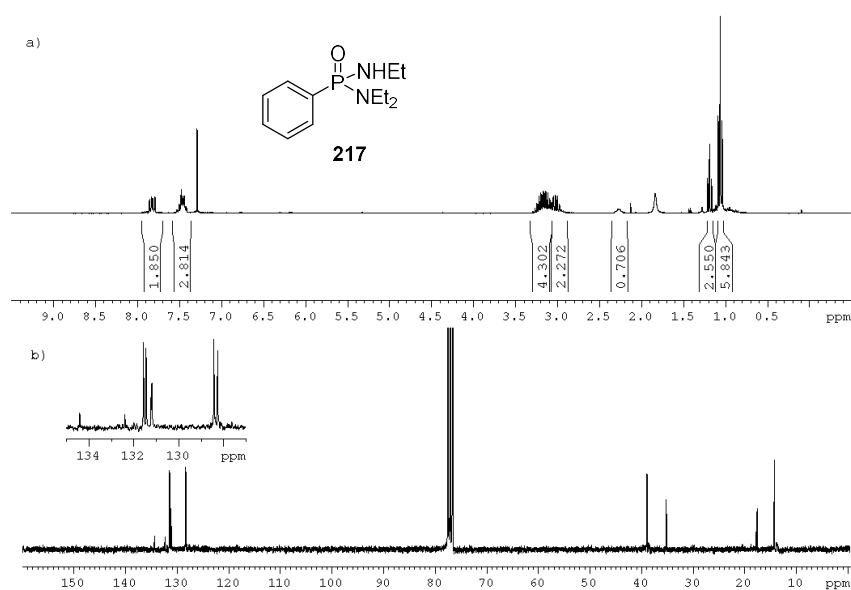
El compuesto cristaliza en el grupo espacial  $P2_12_12_1$  del sistema ortorrómbico. La representación ORTEP de su estructura molecular se muestra en la Figura 6.4. Al igual que en el caso de los compuestos **168b** y **180**, se observa coplanaridad en el sistema Ar-NH-triazol (ángulo de torsión de N21-C20-C17-C18 de  $-7.80(2)^\circ$ ). Para esta molécula, el anillo procedente del alquino se encuentra desviado del plano (ángulo de torsión N23-C24-C25-C26 de  $40.94(3)^\circ$ ), tal como ocurría en **180**. La distancia de enlace P=O es de 1.497(1) Å, ligeramente superior a la que se observa para **168b** y **180** y la geometría alrededor del átomo central es tetraédrica distorsionada (ángulos de enlace en el intervalo de  $106.11(9)$  a  $115.16(8)^\circ$ ). La estructura de **216** se encuentra estabilizada por un enlace de hidrógeno intramolecular entre N19-H $\cdots$ O2=P1 (distancia de enlace de 2.016(3) Å) y uno intermolecular entre el protón triazólico

y el grupo P=O de una molécula adyacente (distancia N22–H···O2=P de 1.774(3) Å). El compuesto **216** constituye el primer ejemplo de un 4-aryl-5-amino-2*H*-1,2,3-triazol fosforado.



**Figura 6.4.** Representación de la estructura de **216** con etiquetas para los átomos.

El último compuesto aislado para esta transformación es **217**, que aparece en una proporción minoritaria del 6 % y cuyos espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se recogen en la Figura 6.5. El pico base en el espectro HRMS es 241.1421, que coincide con el ion cuasimolecular de un compuesto de fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OP}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 241.1470). La identificación estructural a partir de sus espectros de RMN es sencilla. El espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  presenta una única señal a  $\delta_P$  23.9 ppm. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 6.5a) se identifica fácilmente el patrón de señales de un grupo P-fenilo, así como los fragmentos  $\text{NEt}_2$  ( $\delta_H$  3.16 y 1.06 ppm) y  $\text{NHEt}$ , caracterizado este último por las señales del sustituyente etilo ( $\delta_H$  3.02 y 1.18 ppm) y del NH (singlete ancho a  $\delta_H$  2.25 ppm). El análisis del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 6.5b) corrobora la identificación realizada.



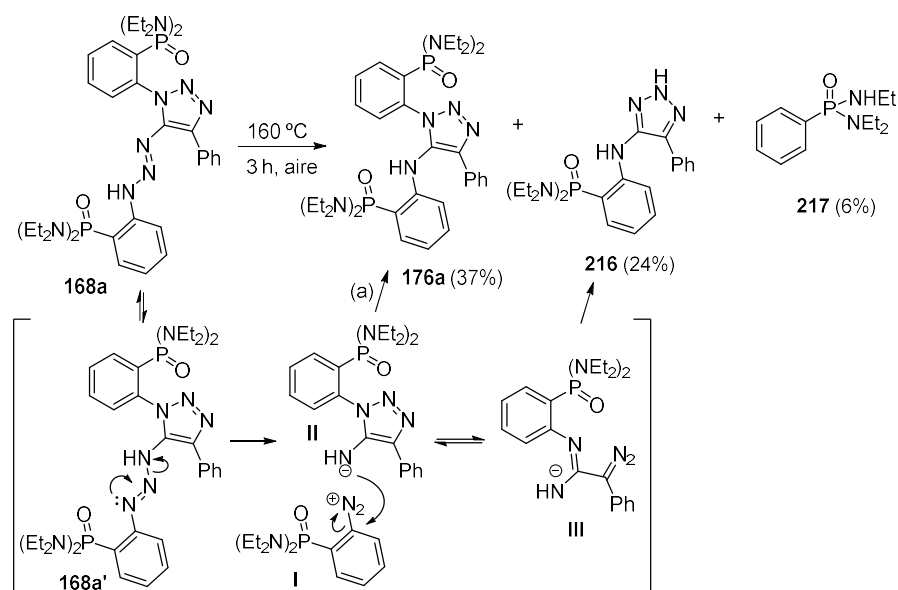
**Figura 6.5.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) (a) y <sup>13</sup>C (75.47 MHz) (b) del compuesto **217**.

Un mecanismo razonable para la formación de los compuestos **176a** y **216** sería el que se muestra en el Esquema 6.5. Los triacenos son en realidad compuestos de condensación entre sales de diazonio y aminas. El calentamiento de la muestra facilitaría la prototropía en el fragmento triacenilo formándose el isómero **168a'**, cuya fragmentación generaría los intermedios **I** y **II**.<sup>25</sup> La ausencia de disolvente favorecería el ataque nucleofílico de **II** sobre **I** que conduciría al compuesto **176a** mediante la eliminación de una molécula de dinitrógeno. De manera alternativa, el aminotriazol **II** puede experimentar un reordenamiento de Dimroth<sup>26</sup> a través del tautómero **III** al 2*H*-1,2,3-triazol **216**.

<sup>25</sup> Siv, C.; Vernin, G.; Metzger, J. Etude en Série Triazénique. IV. Synthèse et Réactivité d'Aryl-3-(diméthyl-3,4-isoxazolyl-5)-1-triazènes et d'Arylazo-4-diméthyl-3,4-isoxazolones-5. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1570-1585.

<sup>26</sup> Bakulev, V.; Dehaen, W.; Beryozkina, T. Thermal Rearrangements and Transformations of 1,2,3-Triazoles. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 1-50.





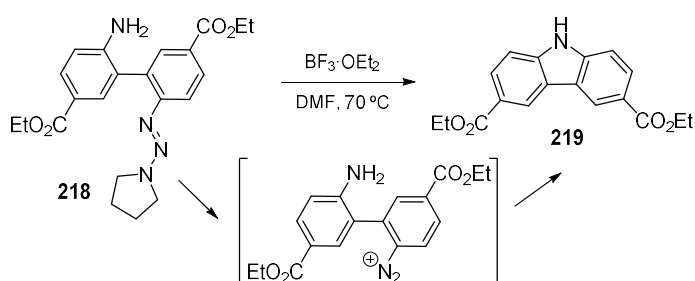
**Esquema 6.5.** Mecanismo de formación de los compuestos **176a** y **216** mediante termólisis de **168a**.

Los compuestos **176a** y **216** obtenidos a partir de **168a** son dos sistemas heterocíclicos fosforados interesantes por la novedad de su estructura. El aminotriazol **176a** contiene todos los grupos funcionales presentes en **168a**, lo que lo hace un ligando polidentado interesante para el estudio de sus propiedades en química de coordinación; mientras que en **216**, la posición de los grupos P=O, NH y N31 lo convierte en un excelente candidato a ligando quelante.

### 6.2.3 Tratamiento ácido

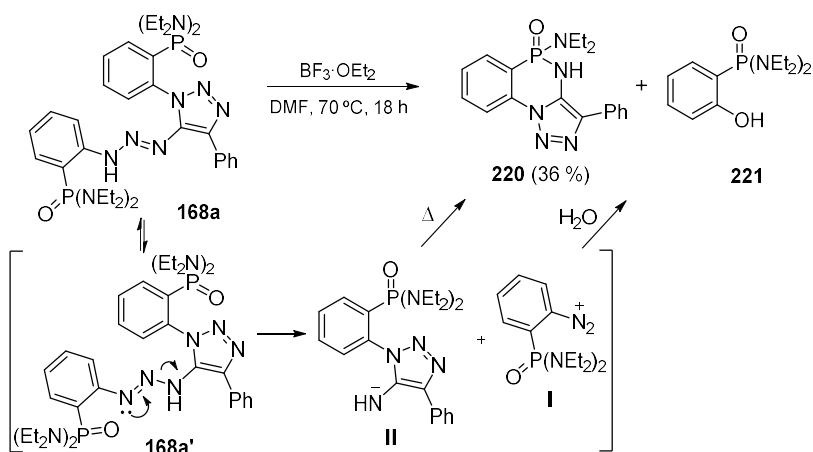
La tendencia de los triacenos para reaccionar en medio ácido disgregándose en aminas y sales de diazonio nos llevó a evaluar la reactividad de los 5-triacenil-triazoles en medios ácidos. Para estudiar su comportamiento, decidimos enfrentarlo al ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Se seleccionó un procedimiento que ya había sido previamente empleado con éxito en la síntesis de carbazoles a partir del aminotriacenos en los que el grupo amino actúa como

nucleófilo en la reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular de la sal de diazonio generada a partir de **218** (Esquema 6.6).<sup>27</sup>



**Esquema 6.6.** Síntesis de carbazoles a partir de aminotriacenos.

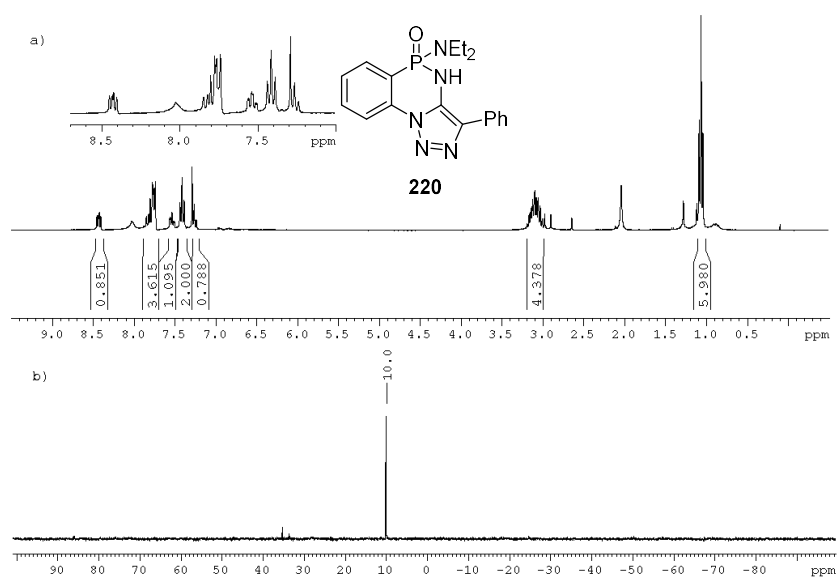
La reacción de **168a** con 10 equivalentes de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en DMF a 70 °C durante 18 horas proporcionó, tras un procesado acuoso, una mezcla 1:1 de los compuestos **220** y **221** (Esquema 6.7). La purificación de cada uno de ellos tuvo lugar mediante una extracción ácido-base.



**Esquema 6.7.** Síntesis y mecanismo de formación de **220** y **221**.

<sup>27</sup> Dong, W.; Chen, Z.; Xu, J.; Miao, M.; Ren, H. Synthesis of Benzo-Fused Cyclic Compounds via Intramolecular Cyclization of Aryltriazenes. *Synthesis* **2016**, *27*, 1318-1334.

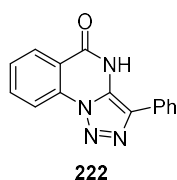
El espectro HRMS de **220** contiene un ion  $m/z$  354.1478 que coincide con la pérdida en **168a** del fragmento **I** (Esquema 6.7, esperado para  $C_{18}H_{21}N_5OP^+H$ : 354.1478). En concordancia con este análisis, el espectro de RMN  $^{31}P$  (Figura 6.6b) contiene una única señal a  $\delta_P$  10.0 ppm. En la zona aromática del espectro de RMN  $^1H$  (Figura 6.6a) se identifican las señales características de un sustituyente fenilo ( $\delta_H$  7.25 (1H), 7.41 (2H) 7.48 (2H) ppm). El resto de señales aromáticas integran por 4 protones y se atribuyen al anillo aromático sustituido por fósforo. De entre ellas, destacan el multiplete más desapantallado del espectro a  $\delta_H$  8.46 ppm, que se asigna al protón orto respecto a la agrupación fosfonamida. La integración de las señales a  $\delta_H$  3.09 (4H) y 1.06 (6H) ppm indica la presencia de un solo grupo  $NEt_2$ . La formación de **220** implica que el grupo amino de **II** producido en la rotura del triaceno ha reaccionado de manera intramolecular con la fosfonamida activada por  $BF_3$  mediante una reacción de adición-eliminación generando el heterociclo fusionado **220**.



**Figura 6.6.** Espectros de RMN  $^1H$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}P$  (121.50 MHz) (b) de **220**.

Las 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-onas **222** (Figura 6.7) son compuestos orgánicos con aplicaciones relevantes en la química biológica y

molecular formando parte de compuestos que actúan como ligandos frente a receptores GABAA, receptores de benzodiazepinas A1, adenosina A2A o compuestos con actividad potencial frente a la enfermedad del Alzheimer.<sup>28</sup> La molécula **220** es el primer análogo fosforado de dichos compuestos, por lo que el estudio de sus propiedades biológicas resulta de gran interés.



**Figura 6.7.** Estructura molecular de las 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-onas.

El fenol **221**, procedente del desplazamiento nucleofílico de nitrógeno en la sal de diazonio **I** por agua, se identifica por comparación de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P obtenidos con los descritos previamente en la bibliografía para dicho compuesto.<sup>29</sup>

<sup>28</sup> (a) Hour, M. J.; Huang, L. J.; Kuo, S. C.; Xia, Y.; Bastow, K.; Nakanishi, Y.; Hamel, E.; Lee, K. H. 6-Alkylamino- and 2,3-Dihydro-3'-methoxy-2-phenyl-4-quinazolinones and Related Compounds: their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4479-4487. (b) Bertelli, L.; Biagi, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Manera, C.; Scartoni, V.; Lucacchini, A.; Giannaccini, G.; Barili, P. L. Substituted 1,2,3-Triazolo[1,5-a]quinazolines: Synthesis and Binding to Benzodiazepine and Adenosine Receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 333-341. (c) Jones, P.; Chambers, M. Rapid Analogue Synthesis of C-5 Substituted 1,2,3-Triazolo-[1,5-a]quinazolines. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9973-9981. (d) Alagarsamy, V.; Solomon, V. R.; Murugan, M. Synthesis and Pharmacological Investigation of Novel 4-Benzyl-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones as New Class of H1-Antihistaminic Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4009-4015.

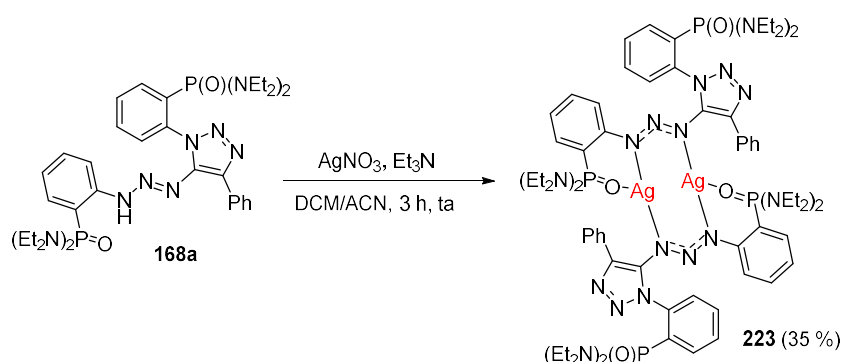
<sup>29</sup> Alessi, M.; Patel, J. J.; Zumbansen, K.; Snieckus, V. The Tetraethylphosphorodiamidate (OP(O)(NEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) Directed Metalation Group (DMG). Directed ortho and Lateral Metalation and the Phospha Anionic Fries Rearrangement. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2147-2151.

### 6.3 Química de coordinación de los 5-triacenil-triazoles

En el capítulo anterior quedó demostrada la aplicación de los sistemas sintetizados a partir de reacciones CuAACA como ligandos en la síntesis de los complejos de Cu<sup>I</sup> **213** y **214**, estabilizando el estado de oxidación del metal y haciéndolo estable al aire y a medios acuosos. En este apartado, se extenderá el estudio de la capacidad de coordinación de los 5-triacenil-triazoles a cationes tales como Ag<sup>I</sup>, Hg<sup>II</sup> y Co<sup>II</sup>.

#### 6.3.1 Complejos de Ag<sup>I</sup> y Hg<sup>II</sup>

Tanto la plata(I) como el cobre(I) son iones isoelectrónicos que poseen una configuración d<sup>10</sup>, por lo que cabe esperar una capacidad de coordinación similar. Así, el tratamiento de **168a** con AgNO<sub>3</sub> en presencia de trietilamina a temperatura ambiente proporcionó el complejo **223**, análogo del derivado de Cu(I) **214** (Esquema 6.8).<sup>30</sup>



Esquema 6.8. Síntesis del complejo **223**.

El compuesto se obtiene finalmente mediante cristalización en DCM/ACN del crudo obtenido tras una etapa de filtrado con un rendimiento del

<sup>30</sup> Cai, Z.-M.; Yu, G.; Lv, Q.-Y.; Jiang, W.-Q.; Zhan, S.-Z. Synthesis and Structures of Dinuclear Copper(I) and Silver(I) 1,3-Bis-[(2-chloro)benzene]triazene Complexes. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2012**, *638*, 1519-1522.

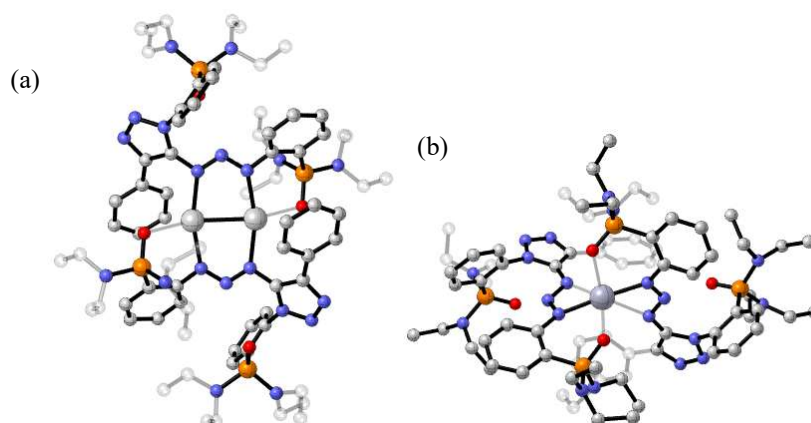
35 %. Este procedimiento proporcionó monocristales que permitieron el análisis de su estructura en estado sólido por difracción de rayos X.

El compuesto cristaliza en el grupo espacial  $P 2_1/n$  del sistema monoclinico. Su estructura molecular se muestra en la Figura 6.8a. Al igual que para **213** y **214**, el complejo presenta una estructura dimérica con los dos centros  $Ag^I$  unidos a dos unidades del ligando a través de los átomos de nitrógeno terminales del fragmento triaceniilo, lo que origina un anillo de 8 eslabones casi plano. La esfera de coordinación del metal es análoga a la del complejo **214**, con una geometría de coordinación en T por la unión a uno de los grupos P=O del ligando. Los ángulos de enlace N–Ag–N tienen un valor de  $163.6(7)^\circ$ , muy similares también a los de **214** y ligeramente inferiores a los de otros complejos similares triaceno-Ag debido al efecto de la coordinación al grupo P=O.<sup>30</sup> En cuanto a los ángulos de enlace N–N–N del triaceno, se encuentran valores superiores en **223** que en **214** debido al mayor tamaño del centro metálico ( $115.3(2)^\circ$  en **223** y  $113.3(2)^\circ$  en **214**). La distancia entre los dos átomos de Ag de  $2.759(4)$  Å es significativamente inferior a la suma de los radios de Van der Waals de la plata ( $1.72$  Å). Sin embargo, la tendencia de los átomos a disponerse con una máxima lejanía entre ambos indica que la proximidad viene impuesta por restricciones geométricas, al igual que ocurría entre los dos átomos de Cu en **213** y **214**. Este valor de distancia, aunque comparable, es superior al que se encuentra en otros complejos análogos encontrados en la bibliografía ( $[Ag_2(\mu\text{-Ph-NNN-Ph})_2]$   $2.669(1)$ <sup>31</sup>  $[Ag_2\{\mu\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{-NNNC}_6\text{H}_4\text{OMe}\}]$   $2.680(2)$ <sup>32</sup> y  $[Ag_2\{\mu\text{-}o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Cl})\text{-NNN-}o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Cl})\}_2]$   $2.7208(5)$ <sup>30</sup>) debido a la elongación producida por coordinación al grupo P=O. La orientación y geometría de los átomos de fósforo en **223** es análoga a la observada en **213** y **214**.

---

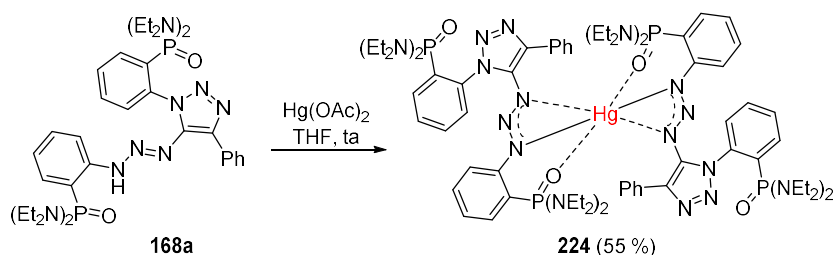
<sup>31</sup> Beck, J.; Straehle, J. Synthesis and Crystal Structure of Bis[1,5-ditolylpentaazadienido-silver(I)] and Bis[1,3-diphenyltriazenido-silver(I)]. *Z. Naturforsch. B* **1986**, *41*, 4-9.

<sup>32</sup> Hartmann, E.; Schmid, R.; Straehle, J. Dimeric Triazenido and Pentaazadienido Complexes of Monovalent Silver. Synthesis and Structure of  $[Ag(\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe})]_2 \cdot 2/3$  Pyridine,  $[Ag(\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe})]_2$  and  $[Ag(\text{EtOC}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt})]_2 \cdot \text{Pyridine}$ . *Z. Naturforsch. B* **1989**, *44*, 778-785.



**Figura 6.8.** Estructura molecular de (a) **223** y (b) **224**.

Por otra parte, para estudiar diferentes modos de coordinación del fragmento triacénilo presente en **168a** se decidió enfrentarlo a  $\text{Hg}^{\text{II}}$ . El procedimiento empleado consiste en el tratamiento de una disolución de 2 equivalentes de **168a** en THF con  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  a temperatura ambiente durante 3 horas (Esquema 6.9).<sup>33</sup> En este caso, la basicidad del contraión acetato es suficiente para abstraer el protón triacénico y promover la formación de **224**.



**Esquema 6.9.** Síntesis del complejo **224**.

<sup>33</sup> Gharamaleki, A.; Goodarzi, J.; Bolouhari, A. H. S.; Hooshmand, S.; Rofouei, M. K.; Notash, B. Synthesis, Crystal Structure, Solution Study and In Silico ADME Profiling of Various Asymmetric Functionalized Triazines. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2015**, *25*, 892-905.

La adición de hexano para inducir la cristalización del compuesto por difusión dio lugar a la obtención de monocristales con un rendimiento del 55 %, de los que se pudo medir su estructura mediante difracción de rayos X.

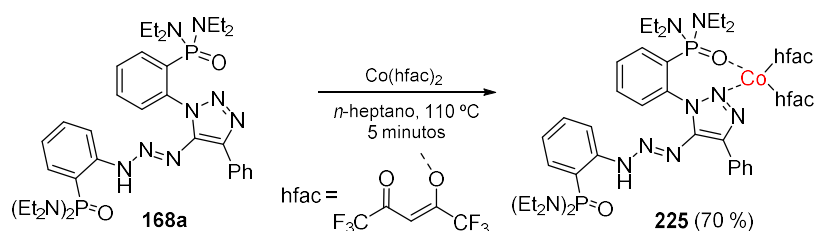
El compuesto cristaliza en el grupo espacial  $P 2_1/n$  del sistema monoclinico. Su estructura molecular se muestra en la Figura 6.8b. El complejo obtenido en este caso es un sistema mononuclear que incluye dos unidades del ligando triaceni-triazol que se disponen de manera casi perpendicular (ángulo  $P=O \cdots Hg \cdots O=P$   $109.8(8)^\circ$ ). Cada unidad del ligando **168a** actúa como un agente quelante a través de los dos átomos de nitrógeno externos del triaceno (distancia media  $Hg-N$  2.446 Å) y uno de los grupos  $P=O$  (distancia media  $Hg \cdots O$  2.460 Å), generando una geometría octaédrica alrededor del metal muy distorsionada debido a las restricciones derivadas del elevado volumen del ligando. La mayor distorsión se encuentra en los ángulos que forman los dos átomos de nitrógeno de triaceno con el átomo central, cuyo valor es de tan solo  $50.9^\circ$ . Estas características geométricas son similares a las encontradas en otros complejos de mercurio con ariltriacenos que poseen átomos donadores adicionales en la posición orto del anillo aromático.<sup>33</sup> La geometría de los átomos de fósforo, así como la orientación de los grupos  $P=O$  libres de la molécula son análogas a las del resto de complejos obtenidos a partir de triaceni-triazoles con  $Cu^I$  y  $Ag^I$ . La estructura intermolecular del complejo se estabiliza por interacciones de puente de hidrógeno entre los nitrógenos de los anillos de triazol y los restos metilo de fosfonamida (distancia media  $N \cdots H$  2.636 Å) y el grupo  $P=O$  que presenta coordinación al metal con un  $H_{fenilico}$  adyacente (distancia  $P=O \cdots H$  2.427 Å).

### 6.3.2 Complejo de $Co^{II}$

La obtención de los complejos metálicos **213**, **214**, **223** y **224** ha puesto de manifiesto la excelente capacidad de los ligandos sintetizados a partir de reacciones  $CuACA$  para actuar como agentes quelantes a través del fragmento triaceni frente a una variedad de metales. Con el objetivo de estudiar las posibilidades de coordinación a través del triazol, decidimos enfrentarlo a

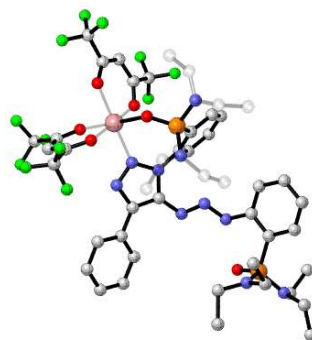


$\text{Co}(\text{hfac})_2$ , evitando la presencia de agentes básicos en el medio. El ion  $\text{Co}^{\text{II}}$  es además paramagnético, por lo que su introducción permitirá la incorporación de propiedades magnéticas a los complejos. El procedimiento empleado consistió en mantener una mezcla de **168a** con la sal de Co en *n*-heptano a ebullición durante 5 minutos, seguido de un lento enfriamiento hasta temperatura ambiente (Esquema 6.10). De esta manera, se consiguieron monocristales de color rojo intenso de **225** con un rendimiento del 70 % que se analizaron mediante difracción de rayos X.



**Esquema 6.10.** Síntesis del complejo **225**.

El complejo **225**, al igual que **223**, cristaliza en el grupo espacial  $P 2_1/n$  del sistema monoclinico. Su estructura molecular se muestra en la Figura 6.9. El compuesto está formado por una unidad de **168a** y una de  $\text{Co}(\text{hfac})_2$  que se une al ligando mediante los grupos  $\text{P}=\text{O}$  y  $\text{N}2$  de triazol generando, tal como se esperaba, un quelato con el centro metálico.



**Figura 6.9.** Estructura molecular del complejo **225**.

La geometría alrededor del metal es octaédrica, con ángulos que varían en el intervalo de 87.1(9) a 94.1(9)°. La distancia media  $\text{Co}\cdots\text{O}_{\text{hfac}}$  es 2.069 Å, mientras que la distancia  $\text{Co}\cdots\text{N}$  es ligeramente superior (2.139(3) Å). En cuanto a la distancia de enlace  $\text{P1}=\text{O1}$ , se encuentra un valor de 1.492(2) Å, superior al observado en el resto de complejos derivados de 5-triacenil-triazoles (distancia media 1.474 Å) debido a la coordinación al metal. Dicha coordinación en este complejo origina un metalaciclo de 7 eslabones diferente a todos los complejos de Co que hay descritos hasta el momento en los que el metal se coordina al anillo de triazol a través del  $\text{N2}$ .<sup>34</sup> La estabilización de la estructura se produce a través de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo  $\text{P}=\text{O}$  libre y el  $\text{NH}$  de de triaceno, así como por diversas interacciones débiles  $\text{C}\cdots\text{H}$  (distancia media 2.716 Å) y enlaces de hidrógeno intermoleculares  $\text{H}\cdots\text{F}$  (distancia media 2.614 Å),  $\text{H}\cdots\text{N}$  (distancia 2.700 Å) y  $\text{H}\cdots\text{O}$  (distancia media 2.482 Å). La separación más corta entre centros paramagnéticos es 11.917 Å. El estudio de sus propiedades magnéticas se encuentra actualmente en curso.

En la Tabla 6.1 se resumen los principales parámetros de distancias y ángulos de enlace de los complejos **223**, **224** y **225**.

---

<sup>34</sup> (a) Fu, Y.; Liu, Y.; Xiaoping, F.; Zou, L.; Li, H.; Li, M.; Chen, X.; Qin, J. Synthesis of Click-Chelator via Cu(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2226-2232. (b) Brotherton, W. S.; Guha, P. M.; Phan, H.; Clark, R. J.; Shatruk, M.; Zhu, L. Tridentate Complexes of 2,6-bis(4-substituted-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)pyridine and its Organic Azide Precursors: an Application of the Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3655-3665. (c) Biet, T.; Avarvari, N. Electroactive Tetrathiafulvalene Based Pyridinemono and -bis(1,2,3-triazoles) Click Ligands: Synthesis, Crystal Structures and Coordination Chemistry. *CrystEngComm.* **2014**, *16*, 6612-6620. (d) Feng, C.; Zhang, D.; Chu, Z.-J.; Zhao, H. Dimeric Complexes of Transition Metal Based on Azole Nucleating Ligands Involving Hydrogen Bonding Interactions. *Polyhedron* **2016**, *115*, 288-296. (e) Jiang, L.; Wang, Z.; Bai, S.-Q.; Loh, X. J.; Hor, T. S. A. Novel  $\text{M}^{\text{II}}$  (M=Mn, Fe, Co, Ni) Coordination Assemblies Based on 2-(((1-(Pyridin-*n*-ylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)pyridine Ligands. *Aust. J. Chem.* **2016**, *69*, 645-651.

**Tabla 6.1.** Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) relevantes de los complejos **223**, **224** y **225**.

Átomos	223	Átomos	224	Átomos	225
Ag1–O58	2.410(2)	Hg1–N8	2.141(2)	Co1–O105	2.054(2)
Ag1–N6	2.207(2)	Hg1–N6	2.754(3)	Co1–O124	2.073(2)
Ag1–N8	2.205(2)	Hg1–N108	2.110(2)	Co1–O104	2.090(2)
P57–O58	1.492(2)	Hg1–N106	2.720(3)	Co1–O125	2.060(2)
P57–N61	1.651(2)	Hg1–O58	2.463(2)	Co1–O28	2.031(2)
P57–C52	1.817(2)	Hg1–O158	2.457(3)	Co1–N2	2.139(3)
P57–N71	1.648(2)	P157–O158	1.491(3)	P57A–O58A	1.490(2)
P27–O28	1.475(2)	P157–N161	1.636(4)	P57A–N71A	1.620(1)
P27–N41	1.645(2)	P157–C152	1.795(3)	P57A–C52	1.805(9)
P27–N31	1.662(2)	P157–N171	1.648(5)	P57A–N61A	1.630(1)
P27–C22	1.824(3)	P127–O128	1.471(2)	P27–O28	1.492(2)
Ag1–Ag1'	2.759(4)	P127–N141	1.655(3)	P27–N31	1.640(3)
N6–Ag1–N8	163.56(7)	P127–C122	1.826(3)	P27–N41	1.633(3)
O58–Ag1–N8	92.07(7)	P127–N131	1.641(3)	P27–C22	1.811(4)
N6–Ag1–O58	104.16(7)	O58–Hg1–N106	94.4(7)	O105–Co1–O124	89.3(9)
O28–P27–C22	113.0(1)	O58–Hg1–N108	104.4(8)	O105–Co1–O104	88.1(9)
O28–P27–N31	116.9(1)	O58–Hg1–O158	109.9(8)	O105–Co1–O28	94.1(9)
O28–P27–N41	112.1(1)	O58–Hg1–N6	132.5(7)	O105–Co1–N2	90.4(9)
C22–P27–N41	105.9(1)	O58–Hg1–N8	84.1(8)	O125–Co1–O28	89.5(9)
N31–P27–N41	105.0(1)	N8–Hg1–N6	50.8(8)	O125–Co1–N2	91.2(1)
O58–P57–N61	108.2(1)	N106–Hg1–N108	51.0(8)	O125–Co1–O104	90.3(1)
O58–P57–N71	113.8(1)	O158–Hg1–N6	94.9(9)	O125–Co1–O124	87.1(9)
O58–P57–C52	113.3(1)	O158–Hg1–N8	101.3(9)	O28–P27–N31	108.3(1)
C52–P57–N71	106.7(1)	O158–Hg1–N108	83.9(9)	O28–P27–N41	113.1(1)
C52–P57–N71	107.9(1)	O158–Hg1–N106	133.3(9)	O28–P27–C22	109.6(1)
N61–P57–N71	106.6(1)			N31–P27–N41	109.8(2)
				N31–P27–C22	108.5(2)
				N41–P27–C22	107.4(1)

#### 6.4 Conclusiones

- Se ha comprobado la viabilidad del proceso de funcionalización del NH triacénico en 5-triacenil-triazoles mediante reacciones de sustitución a través de la síntesis del derivado metilado **215** con muy buenos rendimientos.

- Se ha comprobado que los 5-triacenil-triazoles son precursores de aminotriazoles y 2*H*-1,2,3-triazoles por medio de reacciones de termólisis. El tratamiento con el ácido de Lewis BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> de los

compuestos provoca la rotura del triaceno, dando lugar al primer derivado fosforado de una 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolin-5(4*H*)-ona.

- Se han obtenido 3 compuestos de coordinación de Ag(I), Hg(II) y Co(II) que han puesto de manifiesto la excelente capacidad de los 5-triacenil-triazoles sintetizados mediante reacciones CuAACA para actuar como ligandos quelantes a través de los fragmentos triaceno, triazol y fosfonamida.

## **Capítulo 7**

### **Síntesis de nuevos materiales multifuncionales basados en TTF**



## 7.1 Introducción

Como se ha señalado anteriormente en el Capítulo 1, la búsqueda de nuevos sistemas magnético-conductores y el estudio de sus propiedades conjuntas se encuentra actualmente en auge.<sup>1</sup> La metodología más empleada para la preparación de estos sistemas es la coordinación entre iones de metales paramagnéticos y conductores orgánicos. En este sentido, destaca el fragmento tetrathiafulvaleno (TTF), cuyos derivados han sido ampliamente empleados en aplicaciones como el desarrollo de materiales termoeléctricos<sup>2</sup> u optoelectrónicos.<sup>3</sup>

En los últimos años se ha dado un paso más allá en el desarrollo de materiales funcionales mediante la incorporación a compuestos conductores de metales lantánidos, que añaden propiedades luminiscentes a sus características magnéticas específicas.<sup>4</sup> El empleo de cromóforos en complejos de lantánidos es además muy importante para incrementar su eficiencia debido a las transiciones

<sup>1</sup> (a) Xing, Y.; Speiser, E.; Singh, D. K.; Dittrich, P. S.; Esser, N. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 23200-23206. (b) Cador, O.; Pointillart, F. Tetrathiafulvalene-Based Magnets of Lanthanides in Organometallic Magnets. In *Organometallic Magnets*; Chandrasekhar, V.; Pointillart, F. Eds.; Springer: New York, USA, 2019; pp 163-189. (c) Cador, O.; Le Guennic, B.; Ouahab, L.; Pointillart, F. Decorated Tetrathiafulvalene-Based Ligands: Powerful Chemical Tools for the Design of Single-Molecule Magnets. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 147.

<sup>2</sup> Kiyota, Y.; Kawamoto, T.; Mori, H.; Mori, T. The Thermoelectric Power of Band-Filling Controlled Organic Conductors,  $\beta'$ -(BEDT-TTF)<sub>3</sub>(CoCl<sub>4</sub>)<sub>2-x</sub>(GaCl<sub>4</sub>)<sub>x</sub>. *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 2004-2010.

<sup>3</sup> (a) Dong, H.; Hu, W. Multilevel Investigation of Charge Transport in Conjugated Polymers. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2435-2443. (b) Giribabu, L.; Duvva, N.; Prasanthkumar, S.; Singh, S. P.; Han, L.; Bedja, I.; Gupta, R. K.; Islam, A. Effect of Spacers and Anchoring Groups of Extended  $\pi$ -Conjugated Tetrathiafulvalene Based Sensitizers on the Performance of Dye Sensitized Solar Cells. *Sustain. Energy Fuels* **2017**, *1*, 345-353.

<sup>4</sup> Pointillart, F.; Le Guennic, B.; Cador, O.; Maury, O.; Ouahab, L. Lanthanide Ion and Tetrathiafulvalene-Based Ligand as a "Magic" Couple toward Luminescence, Single Molecule Magnets, and Magnetostructural Correlations. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2834-2842.

prohibidas f-f.<sup>5</sup> En este sentido, los ligandos que contienen el fragmento TTF han resultado ser muy eficientes.<sup>6</sup> Además, el diseño de imanes moleculares que incluyan ligandos TTF abre la posibilidad de crear interruptores moleculares magnéticos gracias a sus propiedades redox.<sup>7</sup>

La incorporación de elementos de quiralidad en materiales orgánicos conductores ha permitido identificar un nuevo efecto sinérgico entre quiralidad y conductividad conocido como el efecto de anisotropía magnetoquiral eléctrica (eMChA). Aunque este efecto ya se había observado en otros materiales como los nanotubos de carbono,<sup>8</sup> el primer derivado de TTF en el que se encontró fue el compuesto [DM-EDT-TTF]<sub>2</sub>[ClO<sub>4</sub>] (DM-EDT-TTF = dimetil-bis(etilenditio)TTF) **226** (Esquema 7.1).<sup>9</sup>

---

<sup>5</sup> (a) Bunzli, J.-C. G.; Piguet, C. Taking Advantage of Luminescent Lanthanide Ions. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *34*, 1048-1077. (b) Eliseeva, S. V.; Bunzli, J.-C. G. Lanthanide Luminescence for Functional Materials and Bio-Sciences. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 189-227.

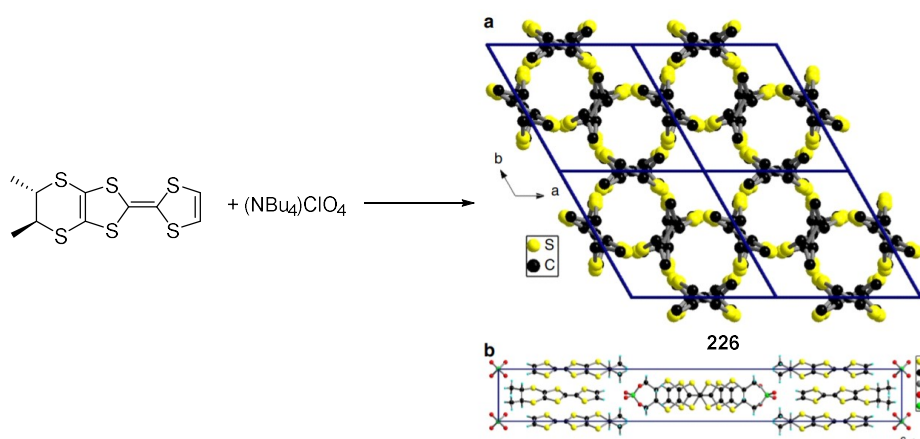
<sup>6</sup> (a) Pointillart, F.; Cauchy, T.; Maury, O.; Le Gal, Y.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. Tetrathiafulvalene-amido-2-pyridine-*N*-oxide as Efficient Charge-Transfer Antenna Ligand for the Sensitization of Yb<sup>III</sup> Luminescence in a Series of Lanthanide Paramagnetic Coordination Complexes. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 11926-11941. (b) Pointillart, F.; Bourdolle, A.; Cauchy, T.; Maury, O.; Le Gal, Y.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. In Solution Sensitization of Er(III) Luminescence by the 4-Tetrathiafulvalene-2,6-pyridinedicarboxylic Acid Dimethyl Antenna Ligand. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 978-984. (c) D'Aleo, A.; Pointillart, F.; Ouahab, L.; Andraud, C.; Maury, O. Charge Transfer Excited States Sensitization of Lanthanide Emitting from the Visible to the Near-Infrared. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1604-1620.

<sup>7</sup> Schröder, H. V.; Schalley, C. A. Tetrathiafulvalene – a Redox-Switchable Building Block to Control Motion in Mechanically Interlocked Molecules. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2163-2185.

<sup>8</sup> Krstić, V.; Roth, S.; Burghard, M.; Kern, K.; Rikken, G. L. J. A. Magneto-Chiral Anisotropy in Charge Transport through Single-Walled Carbon Nanotubes. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 11315-11319.

<sup>9</sup> Pop, F.; Auban-Senzier, P.; Canadell, E.; Rikken, G. L. J. A.; Avarvari, N. Electrical Magneto-chiral Anisotropy in a Bulk Chiral Molecular Conductor. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3757.





**Esquema 7.1.** Síntesis y estructura cristalina de la sal quiral de EDT-TTF **226**.

Desde el aislamiento del primer compuesto quiral de TTF (*S,S,S,S*)-tetrametilbis(etilenditio)tetrathiafulvaleno (TM-BEDT-TTF) a mediados de los años 80,<sup>10</sup> se han descrito una gran variedad de familias de compuestos que incluyen diferentes tipos de quiralidad como centros estereogénicos, quiralidad planar, axial o helicoidal y quiralidad supramolecular.<sup>11</sup> A partir de su estudio, se

<sup>10</sup> Wallis, J. D.; Karrer, A.; Dunitz, J. D. Chiral Metals? A Chiral Substrate for Organic Conductors and Superconductors. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 69-70.

<sup>11</sup> (a) Saad, A.; Jeannin, O.; Fourmigué, M. Chiral, Flexible Binaphthol-Substituted Tetrathiafulvalenes. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3820-3829. (b) Danila, I.; Riobé, F.; Piron, F.; Puigmartí-Luis, J.; Wallis, J. D.; Linares, M.; Ågren, H.; Beljonne, D.; Amabilino, D. B.; Avarvari, N. Hierarchical Chiral Expression from the Nano- to Mesoscale in Synthetic Supramolecular Helical Fibers of a Nonamphiphilic  $C_3$ -Symmetrical  $\pi$ -Functional Molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8344-8353. (c) Danila, I.; Pop, F.; Escudero, C.; Feldborg, L. N.; Puigmartí-Luis, J.; Riobé, F.; Avarvari, N.; Amabilino, D. B. Twists and Turns in the Hierarchical Self-Assembly Pathways of a Non-Amphiphilic Chiral Supramolecular Material. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4552-4554. (d) Awgheda, I.; Krivickas, S. J.; Yang, S.; Martin, L.; Guziak, M. A.; Brooks, A. C.; Pelletier, F.; Le Kerneau, M.; Day, P.; Horton, P. N.; Akutsu, H.; Wallis, J. D. Synthesis of New Chiral Organosulfur Donors with Hydrogen Bonding Functionality and their First Charge Transfer Salts. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8738-8750. (e) Pop, F.; Melan, C.; Danila, I.; Linares, M.; Beljonne, D.; Amabilino, D. B.; Avarvari, N. Hierarchical Self-Assembly of Supramolecular Helical Fibres from Amphiphilic  $C_3$ -Symmetrical Functional Tris(tetrathiafulvalenes). *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 17443-17453.

ha encontrado que las diferencias en las estructuras en estado sólido obtenidas mediante una forma racémica o enantiopura de un mismo compuesto se pueden traducir en un cambio en las propiedades del material. Un ejemplo representativo son las sales quirales de DM-EDT-TTF, cuyo racemato posee un comportamiento metálico, mientras que la forma enantiopura es semiconductor.<sup>12</sup> Sin embargo, no existen hasta la fecha ejemplos de compuestos P-estereogénicos derivados de TTF, por lo que su síntesis y la evaluación de sus propiedades resultan de gran interés.

Una de las formas de estabilizar el estado metálico en materiales orgánicos consiste en aumentar su dimensionalidad mediante la introducción y modificación de otros grupos funcionales alrededor del fragmento TTF.<sup>13</sup> La incorporación de sistemas aromáticos resulta beneficiosa por las posibilidades de obtener interacciones intermoleculares de tipo apilamientos  $\pi$  que disminuyen la densidad de carga positiva en las especies oxidadas y minimizan por tanto la repulsión con moléculas adyacentes.<sup>14</sup> Con este objetivo, se han sintetizado numerosos compuestos decorados con anillos aromáticos nitrogenados como

---

<sup>12</sup> Pop, F.; Auban-Senzier, P.; Frąckowiak, A.; Ptaszyński, K.; Olejniczak, I.; Wallis, J. D.; Canadell, E.; Avarvari, N. Chirality Driven Metallic versus Semiconducting Behavior in a Complete Series of Radical Cation Salts Based on Dimethyl-Ethylenedithio-Tetrathiafulvalene (DM-EDT-TTF). *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17176-17186.

<sup>13</sup> (a) Bryce, M. R. Current Trends in Tetrathiafulvalene Chemistry: Towards Increased Dimensionality. *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 1481-1496. (b) Fabre, J.-M. Dimensionality and Electrical Properties in Organic Synthetic Metals—Current Results through Selected Recent Examples. *J. Solid State Chem.* **2002**, *168*, 367-383. (c) Frère, P.; Skabara, P. Salts of Extended Tetrathiafulvalene Analogues: Relationships between Molecular Structure, Electrochemical Properties and Solid-State Organisation. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 69-98.

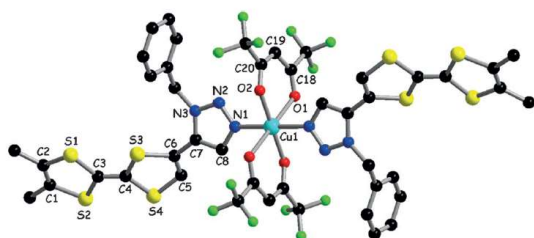
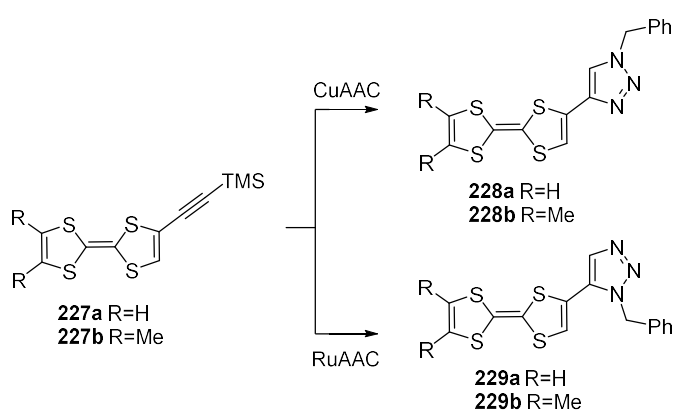
<sup>14</sup> (a) Roncali, J.; Giffard, M.; Frere, P.; Jubault, M.; Gorgues, A. Extensively Conjugated Tetrathiafulvalene (TTF)  $\pi$ -Electron Donors with Oligothiophenes Spacer Groups. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 689-691. (b) Hudhomme, P.; Sallé, M.; Gautier, N.; Belyasmin, A.; Gorgues, A. New Synthetic Routes to Highly-Extended Tetrathiafulvalenes. *Arkivoc* **2006**, *4*, 49-72. (c) Jia, H.; Ding, J.; Hauser, A.; Decurtins, S.; Liu, S.-L. Large  $\pi$ -Conjugated Chromophores Derived from Tetrathiafulvalene. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 198-202.

piridinas, bipyridinas y pirimidinas, entre otros.<sup>15</sup> La presencia de átomos de nitrógeno en estos anillos permite añadir nuevos sitios de coordinación a las moléculas para incrementar su dimensionalidad por coordinación a iones metálicos. Además de anillos de 6 eslabones, también se han sintetizado derivados que incluyen anillos aromáticos de 5 miembros, aunque estos últimos han recibido una atención mucho menor.<sup>15</sup> Dentro de este último grupo, destacan los 1,2,3-triazoles, sintetizados a través de reacciones CuAAC y RuAAC, y que se han empleado en su mayoría como conectores entre el fragmento TTF con otras subunidades de interés.<sup>16</sup> Sin embargo, el anillo de 1,2,3-triazol aporta además dos átomos de nitrógeno con capacidad coordinante, por lo que se puede emplear como ligando para la coordinación con metales de distinta naturaleza. En los compuestos **228** y **229**, obtenidos mediante reacciones CuAAC y RuAAC, respectivamente, entre bencil azida y (trimetilsilil)etnil-TTF (Esquema 7.2), la unidad del cromóforo se une directamente al anillo de triazol. En ambos compuestos se han estudiado sus propiedades electroquímicas y se ha observado que actúan como excelentes donadores de electrones. El compuesto **229**, se ha utilizado además como ligando para la coordinación con Cu(hfac)<sub>2</sub>, originando

<sup>15</sup> (a) Devic, T.; Avarvari, N.; Batail, P. A Series of Redox Active, Tetrathiafulvalene-Based Amidopyridines and Bipyridines Ligands: Syntheses, Crystal Structures, a Radical Cation Salt and Group 10 Transition-Metal Complexes. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 3697-3707. (b) Goze, C.; Leiggenger, C.; Liu, S.-X.; Sanguinet, L.; Levillain, E.; Hauser, A.; Decurtins, S. Fused Donor-Acceptor Ligands in Ru<sup>II</sup> Chemistry: Synthesis, Electrochemistry and Spectroscopy of [Ru(bpy)<sub>3-n</sub>(TTF-dppz)<sub>n</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1504-1512. (c) Lorcy, D.; Bellec, N.; Fourmigué, M.; Avarvari, N. Tetrathiafulvalene-Based Group XV Ligands: Synthesis, Coordination Chemistry and Radical Cation Salts. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1398-1438. (d) Riobé, F.; Avarvari, N. Electroactive Oxazoline Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1523-1533. (e) Shatruck, M.; Ray, L. Ligands Derived from Tetrathiafulvalene: Building Blocks for Multifunctional Materials. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11105-11121.

<sup>16</sup> (a) Zhao, Y.-L.; Dichtel, W. R.; Trabolsi, A.; Saha, S.; Aprahamian, I.; Stoddart, J. F. A Redox-Switchable  $\alpha$ -Cyclodextrin-Based [2]Rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11294-11296. (b) Qvortrup, K.; Petersen, M.; Hassenkam, T.; Nielsen, M. B. A Tetrathiafulvalene-Perylene Diimide Conjugate Prepared via Click Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5613-5616.

un sistema multifuncional en el que el metal se une al ligando a través del N1 del triazol.<sup>17</sup>



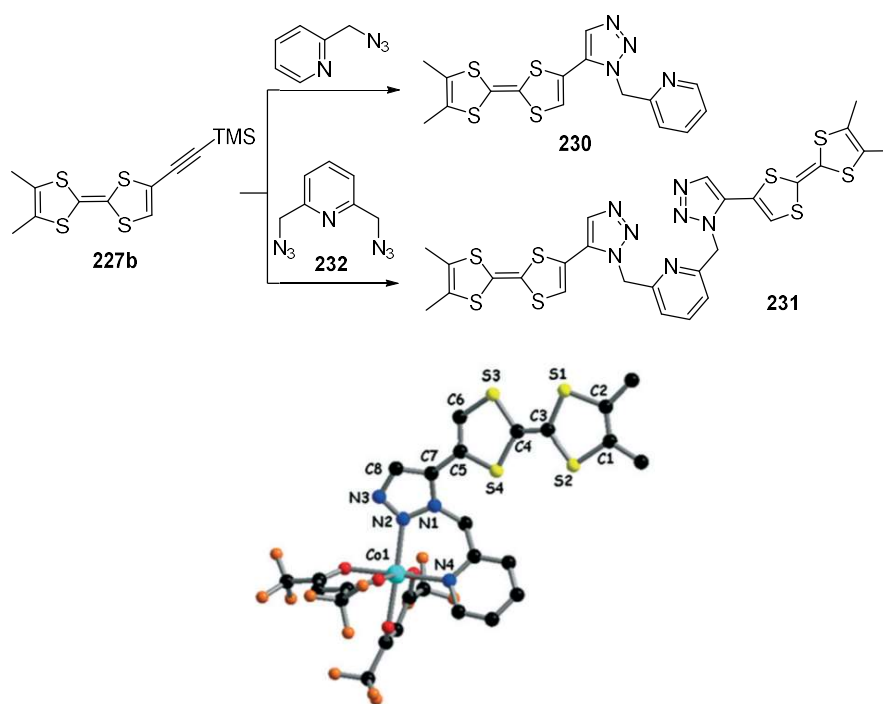
**Esquema 7.2.** Síntesis de los ligandos **228** y **229**. Estructura molecular del complejo **229**-Cu(hfac)<sub>2</sub>.

De manera similar, se han sintetizado los ligandos multidentados **230** y **231** en los que intervienen como portadores de N<sub>3</sub> la picolil azida y la bisazida **232**, derivada de 2,6-lutidina (Esquema 7.3).<sup>18</sup> A partir del primero, se ha obtenido el complejo **233** en el que la unión triazol-piridina actúa como grupo

<sup>17</sup> Biet, T.; Cauchy, T.; Avarvari, N. Electroactive Tetrathiafulvalenyl-1,2,3-triazoles by Click Chemistry: Cu- versus Ru-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Isomers. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 16097-16103.

<sup>18</sup> Biet, T.; Avarvari, N. Electroactive Tetrathiafulvalene Based Pyridinemono and -Bis(1,2,3-Triazoles) Click Ligands: Synthesis, Crystal Structures and Coordination Chemistry. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 6612-6620.

quelante en la complejación con  $\text{Co}(\text{hfac})_2$ . Las propiedades magnéticas del compuesto aún no han sido estudiadas.



**Esquema 7.3.** Síntesis de los ligandos **230** y **231** y estructura molecular del complejo **233**.

Una manera sencilla de obtener ligandos derivados de TTF unidos directamente a un anillo de triazol sería aplicar la reacción CuAACA desarrollada en el capítulo anterior. El ligando obtenido así, además de los átomos de nitrógeno procedentes del anillo triazólico, incluye dos unidades  $\text{P}=\text{O}$  y un grupo triacénilo, aumentando el número de puntos de coordinación y la capacidad de generar sistemas homo y heterometálicos.

En este capítulo, se describe la síntesis de dos ligandos derivados de TTF mediante reacciones de aminación reductora y CuAACA como precursores para la preparación de materiales conductores multifuncionales.

## 7.2 Síntesis de derivados quirales de TTF mediante reacciones de aminación reductora

Uno de los factores clave con el propósito de obtener materiales que muestren sinergia entre conductividad y magnetismo es la existencia de interacciones  $\pi$ -d entre los espines de centros metálicos y el fragmento donador de electrones, para lo cual ambas subestructuras deben estar unidas a través de un grupo que actúe como conector.<sup>19</sup> La efectividad de dichas interacciones depende de que los dos fragmentos se encuentren próximos y la flexibilidad del sistema sea mínima a fin de poder tener un control de su organización en el estado sólido. Teniendo en cuenta estos dos factores, uno de los conectores con los que se han obtenido mejores resultados es el fragmento imina,<sup>20</sup> que posee un átomo de nitrógeno que puede participar en la coordinación con el centro metálico favoreciendo que éste se sitúe próximo a la unidad de TTF y facilitando la interacción entre ambos.

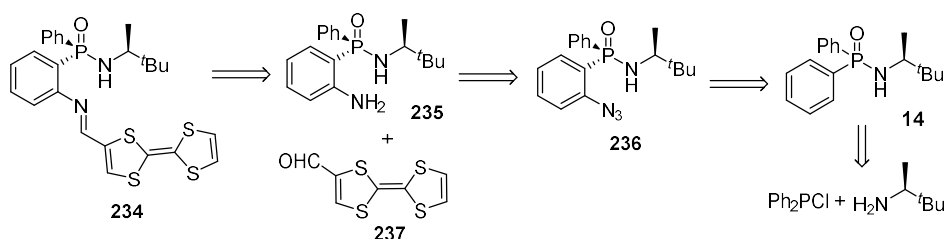
Con el objetivo de sintetizar un ligando quiral derivado de TTF que incluya un átomo de fósforo estereogénico, se propone una metodología que consiste en la unión del compuesto comercial formil-TTF a la amina P-estereogénica **235** mediante una aminación reductora en la que la imina resultante

---

<sup>19</sup> *Organic Conductors, Superconductors and Magnets: From Synthesis to Molecular Electronics*; Ouahab, L.; Yagubskii, E., Eds.; NATO Series; Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, 2003.

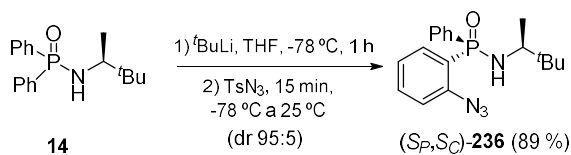
<sup>20</sup> (a) Chahma, M.; Hassan, N.; Alberola, A.; Stoeckli-Evans, H.; Pilkington, M. Preparation and Coordination Complex of the First Imine-Bridged Tetrathiafulvalene–Pyridine Donor Ligand. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3807-3809. (b) Wu, J.-C.; Liu, S.-X.; Keen, T. D.; Neels, A.; Mereacre, V.; Powell, A. K.; Decurtins, S. Coordination Chemistry of a  $\pi$ -Extended, Rigid and Redox-Active Tetrathiafulvalene-Fused Schiff-Base Ligand. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3452-3459. (c) Balandier, J.-Y.; Belyasmine, A.; Sallé, M. Tetrathiafulvalene–Imine–Pyridine Assemblies for  $Pb^{2+}$  Recognition. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 269-276. (d) Kanegawa, S.; Kang, S.; Sato, O. Preparation and Valence Tautomeric Behavior of a Cobalt-Dioxolene Complex with a New TTF-Functionalized Phenanthroline Ligand. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 700-702. (e) Belhadj, E.; El-Ghayoury, A.; Cauchy, T.; Allain, M.; Mazari, M.; Salle, M. Tetrathiafulvalene-Based Phenanthroline Ligands: Synthesis, Crystal Structures, and Electronic Properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *24*, 3912-3919.

actúa como puente entre las dos subestructuras (Esquema 7.4). Para ello será necesario acceder en primer lugar a la azida **236** mediante la estrategia de *orto*-litiación diastereoselectiva descrita en el Capítulo 2.<sup>21</sup> Posteriormente, dicha azida se reducirá para generar **235**.



Esquema 7.4. Retrosíntesis del ligando **234**.

La preparación de la azida **236** se llevó a cabo a partir de la fosfinamida enantiopura **14**, de manera análoga a la síntesis de **15** sustituyendo el electrófilo diyodoetano por tosil azida (Esquema 7.5). El compuesto (*S<sub>p</sub>*,*S<sub>p</sub>*)-**236** ( $\delta_P = 23.0$  ppm) se obtiene con un rendimiento aislado del 89 % y un exceso diastereomérico del 90 %.



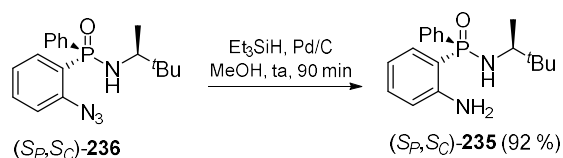
Esquema 7.5. Síntesis de la azida **236**.

Para la transformación de **236** en **235**, se aplicó una metodología que ya había sido previamente utilizada en la síntesis de la diamina **91**<sup>22</sup> basada en la hidrogenación catalítica de **236** con Pd/C empleando como fuente de hidruro

<sup>21</sup> Del Águila-Sánchez, M. A.; Navarro, Y.; García-López, J.; Guedes, G. P.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Diarylphosphinic Amides by Directed Lithiation: Transformation into Tertiary Phosphine oxides via Methanolysis, Aryne Chemistry and Complexation Behaviour toward Zinc(II). *Dalton Trans.* **2016**, 45, 2008-2022.

<sup>22</sup> Mandal, P. K.; McMurray, J. S. Pd-C-Induced Catalytic Transfer Hydrogenation with Triethylsilane. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6599-6601.

Et<sub>3</sub>SiH (ver Capítulo 3). El compuesto **236** se aísla tras una purificación rápida por cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 4:1) con un rendimiento del 92 % en la etapa y un rendimiento global del 61 % (Esquema 7.6).



Esquema 7.6. Síntesis de la amina **235**.

La transformación del grupo azido se evidencia por la ausencia de la absorción del grupo N<sub>3</sub> a 2126 cm<sup>-1</sup> en el espectro de IR de **235** y la aparición de las bandas a 3399 y 3312 cm<sup>-1</sup> de la tensión del enlace N–H. En la Figura 7.1 se muestran los espectros de protón de **236** (a) y **235** (b).

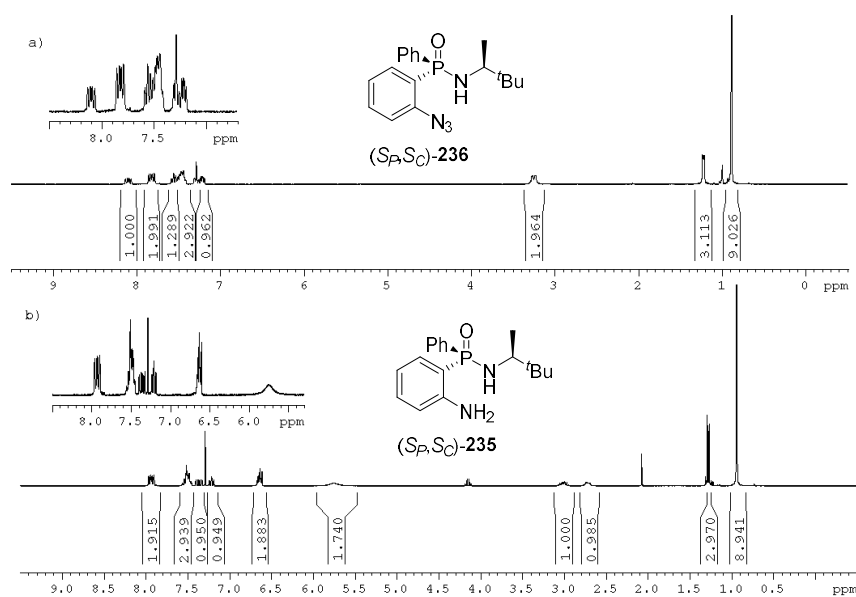


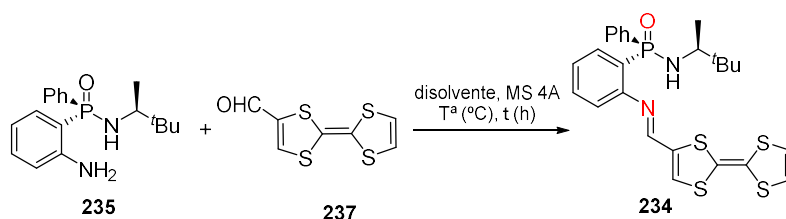
Figura 7.1. Espectros de RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz) de **236** (a) y **235** (b).



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **235** aparece un nuevo singlete ancho a  $\delta_H$  5.70 ppm del grupo  $\text{NH}_2$ . Se observa además un desplazamiento de las señales aromáticas hacia campo más alto por el efecto dador de la amina.

Una vez sintetizada la amina **235**, decidimos hacerla reaccionar con formil-TTF siguiendo una metodología descrita para la unión de TTF a anillos aromáticos mediante conectores imina.<sup>23</sup> El procedimiento consiste en la mezcla de **235** con **237** en presencia de tamices moleculares para absorber el agua que se forma en el transcurso de la reacción y usando como disolvente diclorometano a reflujo durante 36 h. El espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  del crudo obtenido tras el filtrado y evaporación del resto de disolvente de la mezcla, mostró una conversión de tan solo 21 % al compuesto **234**, posiblemente debido a la evaporación parcial del disolvente durante el proceso (entrada 1, Tabla 7.1).

**Tabla 7.1.** Síntesis del ligando P-estereogénico **234**.



Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Conversión (%)
1	Diclorometano	36	40	21
2	Tolueno	36	110	56
3	Tolueno	48	110	51

<sup>23</sup> Cosquer, G.; Pointillart, F.; Le Gal, Y.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. Coordination Complexes with the Redox Active Tetrathiafulvalene Based Imino-Pyrazine Ligand: Syntheses, a Radical Cation Salt, Crystal Structures and Electrochemistry. *Dalton Trans.* **2009**, 3495-3502.

Para tratar de aumentar la conversión al producto final, se cambió el disolvente a tolueno (entrada 2), cuyo punto de ebullición es notablemente superior y permite elevar la temperatura de reacción hasta 110 °C. En estas condiciones y tras 36 horas, la conversión a **234** alcanzó el 56 %, mejorando en gran medida la eficacia del procedimiento. El rendimiento aislado tras la purificación cromatográfica (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 2:1) fue del 27 % atribuible probablemente a la baja estabilidad del compuesto a medios ácidos. El aumento en el tiempo de reacción hasta 48 horas (entrada 3) para tratar de favorecer aún más el proceso fue contraproducente, por lo que se decidió descartar esta última modificación.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **234** (Figura 7.2) se observa una nueva señal singlete muy desapantallada a  $\delta_H$  8.43 ppm cuya multiplicidad y desplazamiento químico coincide con la esperada para el protón  $\text{-HC=N-}$  del grupo imina presente en **234**. Además del singlete a  $\delta_H$  8.43 ppm, aparecen dos nuevas señales no acopladas a fósforo a  $\delta_H$  6.72 (m, 2H) y 7.67 (s, 1H) ppm que indican la unión del fragmento TTF a la fosfinamida de partida.

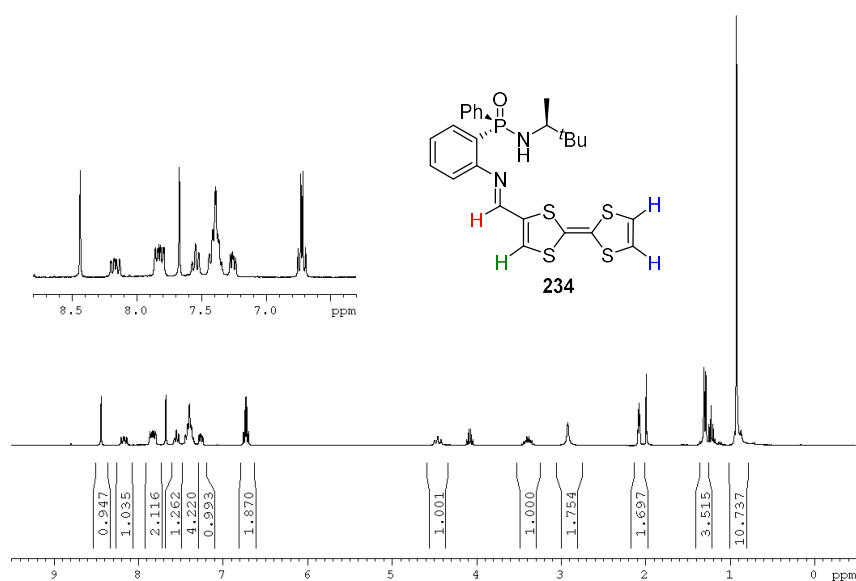
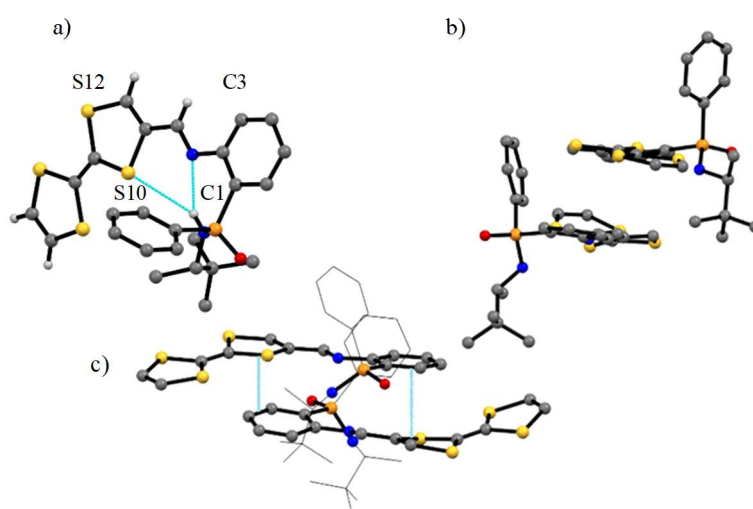


Figura 7.2. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) de **234** medido en acetona- $d_6$ .

La cristalización de **234** en acetato de etilo permitió obtener monocristales de color rojo intenso aptos para difracción de rayos X con los que se pudo estudiar su estructura en estado sólido. El compuesto **234** cristaliza en el grupo espacial  $P2_1$  del sistema monoclinico y su estructura molecular se muestra en la Figura 7.3a. Las distancias y ángulos de enlace más característicos se muestran en la Tabla 7.2.



**Figura 7.3.** (a) Estructura molecular de **234**. (b) Disposición intermolecular de unidades en la que se muestra la planaridad del fragmento fenil-imino-TTF. (c) Apilamientos  $\pi$  entre dos moléculas de **234**.

**Tabla 7.2.** Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) representativos del compuesto **234**.

Átomos	Distancias (Å)	Átomos	Ángulos (°)
P1-O8	1.490(2)	O1-P1-C1	111.4(1)
P1-C26	1.815(3)	O1-P1-C26	108.8(1)
P1-C19	1.642(2)	O1-P1-N19	113.1(1)
P1-C1	1.822(3)	N19-P1-C26	111.4(1)
C8-N7	1.287(3)	N19-P1-C1	105.5(1)
C11-C16	1.347(4)	C1-P1-C26	106.4(1)

Cada celdilla unidad está compuesta por 8 unidades de ligando. A continuación, se describe la estructura molecular de una de las subunidades de manera representativa. Su análisis permite confirmar la información obtenida mediante RMN: el ligando está compuesto por una subunidad de tetrathiafulvaleno y otra de difenilfosfinamida unidas a través de la agrupación imina. La estructura se encuentra estabilizada por un puente de hidrógeno intramolecular bifurcado entre el NH de fosfinamida con el átomo de nitrógeno imínico y uno de los átomos de azufre del TTF (distancias de enlace  $\text{NH}\cdots\text{N}$  2.295(3) Å y  $\text{NH}\cdots\text{S}$  2.991(5) Å, Figura 7.3a). La geometría del átomo de fósforo es tetraédrica distorsionada, con ángulos de enlace que varían en el intervalo de 105.5(1) a 113.1(1)°, al igual que ocurre en otros derivados P-esterogénicos de fosfinamida.<sup>21</sup> Como cabía esperar, la configuración de los dos centros estereogénicos de la molécula es *S*, determinada por el componente amino del compuesto. El fragmento TTF se encuentra ligeramente curvado de manera análoga a otros derivados de TTF en su forma neutra.<sup>24</sup> Uno de los anillos de ditioleno adopta una disposición casi coplanar con el anillo aromático de fosfinamida conectado a través de la imina (ángulo de torsión C1–C3, S10–S12 de 174.31(9)°), dando lugar a un sistema pi conjugado extendido que aporta estabilidad al conjunto, semejante al observado en otros derivados de TTF conectados a anillos aromáticos con grupos imina.<sup>25</sup>

Las ocho moléculas de ligando contenidas en cada celdilla unidad se orientan de manera que los fragmentos Ph-C=N-TTF se hallan apilados y los grupos P(O)NR se orientan hacia el exterior (Figura 7.3b). La estabilización de la estructura intermolecular se produce a través de numerosas interacciones no covalentes. De entre ellas destacan apilamientos pi entre las unidades fenil-imino-TTF, donde uno de los anillos presentes en TTF interactúa con el anillo de benceno de una molécula adyacente (Figura 7.3c). Además de estas interacciones,

---

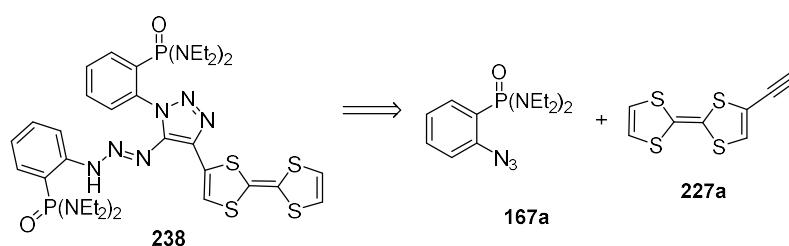
<sup>24</sup> Belhadj, E.; El-Ghayoury, A.; Cauchy, T.; Allain, M.; Mazari, M.; Sallé, M. Tetrathiafulvalene-Based Phenanthroline Ligands: Synthesis, Crystal Structures, and Electronic Properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 3912-3919.

<sup>25</sup> Chahma, M.; Hassan, N.; Alberola, A.; Stoeckli-Evans, H.; Pilkington, M. Preparation and Coordination Complex of the First Imine-Bridged Tetrathiafulvalene-Pyridine Donor Ligand. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3807-3810.

se observa un enlace de hidrógeno bifurcado entre el grupo P=O y dos hidrógenos de TTF (distancias P=O...H de 2.316 y 2.690 Å), junto con otros en los que participan átomos de azufre y protones situados tanto en los anillos de benceno como en el brazo alquílico de la fosfinamida (distancia promedio S...H 2.922 Å).

### 7.3 Síntesis de derivados multidentados de TTF mediante reacciones CuACA

En el capítulo anterior, ha quedado demostrado que los compuestos sintetizados a partir de reacciones CuACA pueden actuar como ligandos multidentados para la coordinación a diversos metales. Para aprovechar esta característica, decidimos plantear la introducción del fragmento TTF a los ligandos 5-triacenil-triazoles sintetizados a partir de la azidofosfonamida aromática **167a**, abriendo la posibilidad de obtener sistemas heterometálicos con propiedades conductoras (Esquema 7.7).

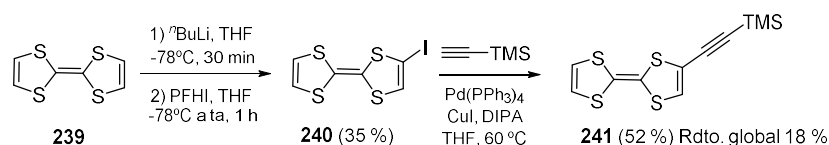


Esquema 7.7. Esquema retrosintético del ligando **238**.

Para este cometido se propuso emplear como fragmento portador de TTF el compuesto **227a**, el cual ya se había empleado con éxito en la síntesis de los ligandos **228a** y **229a** obtenidos mediante reacciones *click*.<sup>18</sup>

La síntesis de **227a** a partir de **239** es conocida y consiste en una ruta en tres pasos que comienza con la funcionalización de la molécula de TTF mediante

una reacción de litiación con  $n\text{BuLi}$  a baja temperatura (Esquema 7.8).<sup>26</sup> El derivado yodado **240** así obtenido se somete posteriormente a una reacción de Sonogashira para introducir el fragmento alquínico sililado y generar **241**.<sup>27</sup> La confirmación de la estructura de cada uno de los compuestos se llevó a cabo por comparación de las señales obtenidas en RMN de protón con las descritas en bibliografía para ellos. Por último, la eliminación del grupo  $\text{SiMe}_3$  con fluoruro de tetra *n*-butilamonio (TBAF), arroja como compuesto final la molécula **227a**.<sup>17</sup> En este caso, para tratar de solventar los problemas de inestabilidad del alquino terminal,<sup>28</sup> se propuso llevar a cabo *in situ* la desprotección del derivado sililado de TTF en el medio de reacción.



Esquema 7.8. Síntesis de **241** a partir de TTF.

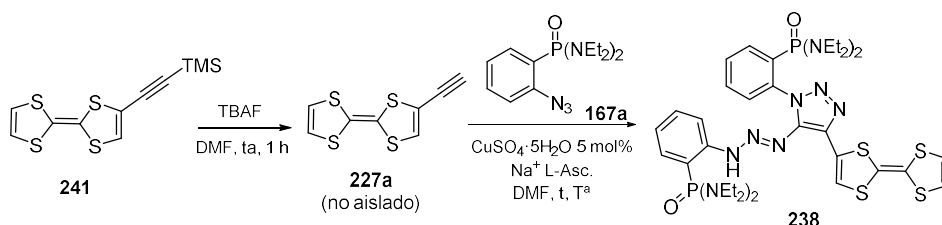
Una vez obtenido **241**, se procedió a realizar la reacción *one-pot* de desprotección/CuAAC. El procedimiento consiste en la adición lenta de TBAF sobre una disolución de **241** en DMF a temperatura ambiente. Tras una hora de reacción, se añaden dos equivalentes de **167a** disueltos en DMF, junto con ascorbato de sodio y el catalizador de cobre (Esquema 7.9). La transformación se

<sup>26</sup> (a) Kuduva, S. S.; Avarvari, N.; Fourmigué, M.  $\text{Sb}\cdots\text{S}$  and  $\text{S}\cdots\text{S}$  Interactions in the First Neutral and Oxidized Diphenylstibino ( $\text{Ph}_2\text{Sb}^-$ ) Derivatives of the Redox Active Tetrathiafulvalene (TTF) Core. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 3686-3690. (b) Hasegawa, M.; Takano, J.-I.; Enozawa, H.; Kuwatani, Y.; Iyoda, M. Aggregation of Star-Shaped Tris(tetrathiafulvalenylethynyl)benzene in Solution and in the Solid State. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4109-4112.

<sup>27</sup> Goze, C.; Liu, S.-X.; Leiggener, C.; Sanguinet, L.; Levillain, E.; Hauser, A.; Decurtins, S. Synthesis of New Ethynylbipyridine-linked Mono- and Bis-tetrathiafulvalenes: Electrochemical, Spectroscopic, and  $\text{Ru}(\text{II})$ -Binding Studies. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1345-1350.

<sup>28</sup> Se hizo también un intento de síntesis del derivado alquínico-DM-TTF. Sin embargo, los muy bajos rendimientos obtenidos en la etapa de formación del alquino hicieron que se descartara su uso en reacciones *click*.

siguió mediante cromatografía en capa fina, observándose la formación paulatina de dos compuestos nuevos de color rojo intenso. Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente y al no observar cambios en las últimas horas en las placas de TLC, se decidió procesar la reacción.

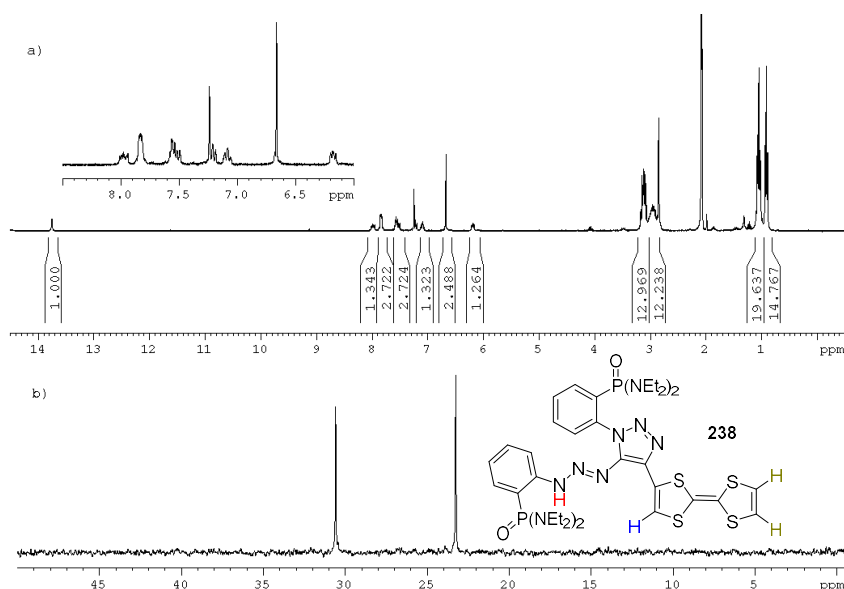


**Esquema 7.9.** Síntesis de **238** mediante una reacción *one-pot* de desprotección de **241**/CuACA de **227a**.

En espectro de RMN  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción se observan tres señales notablemente desapantalladas que indican la presencia de tres compuestos diferentes, y cuyo patrón de desplazamiento químico coincide con el obtenido para procesos CuACA en los que se originan mezclas del 5-triacenil-triazol ( $\delta_H$  12-13 ppm), 5-amino-triazol ( $\delta_H$  9.5-10 ppm) y triazol 1,4-disustituido ( $\delta_H$  8-9 ppm, ver Capítulo 5). La ratio de los compuestos en la mezcla es de 33:6:61 (triacenil-triazol:aminotriazol:triazol). Sin embargo, aún se constata en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  un 47 % de **167a** que quedó sin reaccionar.

Con el objetivo de favorecer la transformación de la azida de partida, decidimos incrementar la temperatura de reacción hasta 45 °C, una vez sintetizado **227a** y añadidos el resto de reactivos. En estas condiciones, la transformación al triacenil-triazol **238** en 6.5 horas aumentó hasta el 44 %, aunque aún se advierte un 23 % de **167a**. Los posteriores intentos de mejorar dicho valor (aumento del tiempo de reacción a 24 horas e incremento de la temperatura a 60 °C) proporcionaron peores resultados debido a la limitada estabilidad de **238**.

El compuesto **238** se aisló mediante cristalización en acetona con un rendimiento del 36 %. Sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$  se muestran en la Figura 7.4. Los dos átomos de fósforo de la molécula aparecen en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  a  $\delta_P$  30.6 y 23.2 ppm. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se observa la señal de  $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$  como un singlete a  $\delta_H$  13.75 ppm. La unión del fragmento TTF se corrobora por la presencia de dos singletes en la zona aromática a  $\delta_H$  7.24 (1H) y 6.66 (2H) ppm.



**Figura 7.4.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) (a) y  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz) (b) de **238**.

En la purificación de **238** mediante cristalización en acetona, se consiguieron monocristales de color rojo intenso aptos para difracción de rayos X con los que se pudo obtener la estructura en estado sólido del compuesto, que cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $P2_1/n$ . Las distancias y ángulos de enlace más característicos se muestran en la Tabla 7.3. La estructura de **238** muestra un anillo de triazol completamente sustituido en el que en la posición 4 se sitúa una unidad de TTF y en la posición 5 se une una segunda unidad de la azida en forma de triaceno (Figura 7.5a). El fragmento TTF se dispone de manera coplanar al anillo de triazol (ángulo de torsión C5-N3-C15-S12 de  $177.41^\circ$ ,



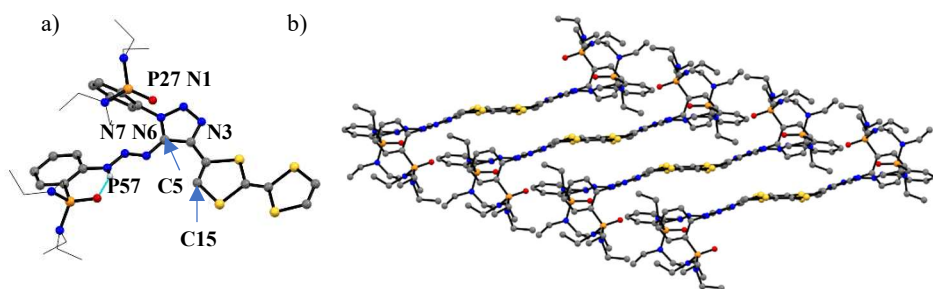
mientras que el plano que forman dichos fragmentos se encuentra ligeramente desviado del que forman la unidad Ar-triaceno (ángulo de torsión N1-N3-N7-N8 de 25.21°). La geometría alrededor de los dos átomos de fósforo es tetraédrica distorsionada con ángulos que varían en el intervalo de 102.8(1) – 118.5(1)° para P27 y 103.5(1) – 118.8(1)° para P57. La distancia de enlace P27=O es 1.474 Å, mientras que la distancia P57=O (1.490 Å) es superior debido a la participación del oxígeno en un puente de hidrógeno intramolecular con el grupo NH de triaceno (distancia de enlace 1.876(3) Å) y uno intermolecular con uno de los protones fenílicos de una molécula adyacente (distancia P=O···H–Ar(C54) de 2.403 Å). Esta última distancia es ligeramente superior a la observada para el mismo fragmento en el ligando **168b**, donde el grupo P=O tan solo interviene en un enlace de hidrógeno con el grupo NH–N=N.

**Tabla 7.3.** Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) representativos en el compuesto **238**.

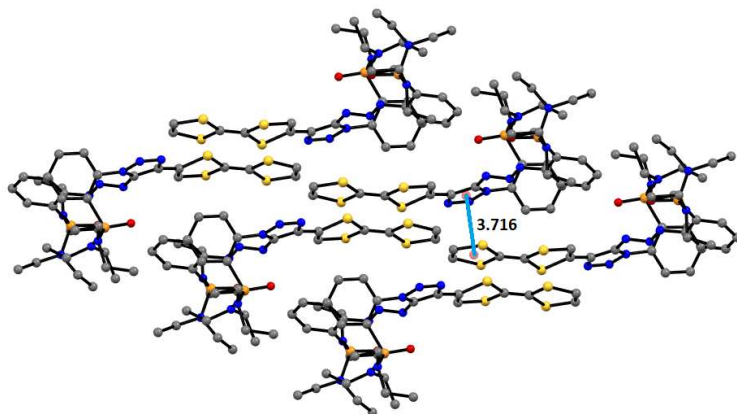
Átomos	Distancias (Å)	Átomos	Ángulos (°)
P27–N41	1.665(2)	O28–P27–N31	110.3(1)
P27–O28	1.474(2)	O28–P27–N42	118.5(1)
P27–N31	1.654(3)	O28–P27–C22	111.2(1)
P27–C22	1.820(3)	C22–P27–N41	102.8(1)
P57–O58	1.490(2)	C22–P27–N31	109.7(1)
P57–N61	1.649(2)	N41–P27–N31	103.8(1)
P57–N71	1.650(2)	C52–P57–O58	110.1(1)
P57–C52	1.810(2)	O58–P57–N61	118.8(1)
N7–N8	1.319(3)	O58–P57–N71	108.6(1)
N6–N7	1.279(3)	C52–P57–N71	110.6(1)
N1–N2	1.361(3)	N71–P57–N61	105.1(1)
N2–N3	1.312(3)	N61–P57–C52	103.5(1)
N3–C4	1.360(3)		
C4–C5	1.384(4)		
C5–N1	1.362(3)		
C13–C18	1.350(4)		

En cuanto a la estructura intemolecular del compuesto, cada molécula se ordena formando una doble cadena en la que todos los fragmentos triazol-TTF se

disponen formando un plano y quedan orientados hacia el interior (Figura 7.5b). La estabilización de la estructura se produce principalmente por apilamientos pi entre el anillo externo de ditioleno de TTF con un anillo de triazol de una molécula adyacente (distancia entre centroides de 3.716 Å, Figura 7.6), además de otros enlaces de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno de triazol y uno de los hidrógenos presentes en TTF y entre átomos de azufre y protones fenílicos (distancia  $H\cdots N$  2.460 Å y  $H\cdots S$  2.920 Å). Por último, se observan también interacciones débiles de tipo  $N\cdots S$ ,  $H\cdots C$ , y  $N\cdots C$  (distancia promedio 3.05 Å).

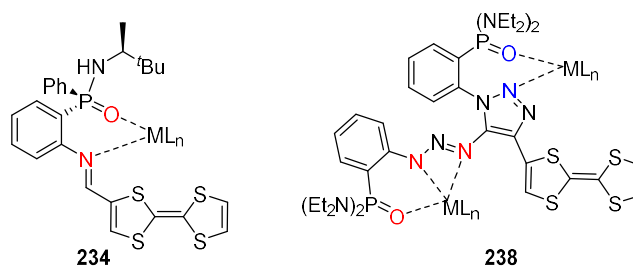


**Figura 7.5.** Estructura molecular de **238** en la que se muestra el puente de hidrógeno intramolecular  $P=O\cdots HN$  (a). Disposición intermolecular de unidades resaltando la doble cadena en la que los fragmentos triazol-TTF se ordenan formando un plano (b).



**Figura 7.6.** Estructura intermolecular de **238** en la que se muestran las interacciones de tipo apilamientos pi entre triazol-TTF.

Los dos ligandos sintetizados incluyen diversos grupos funcionales que pueden actuar como puntos de coordinación a metales de distinta naturaleza (Figura 7.7). El siguiente paso consistirá en enfrentarlos con metales paramagnéticos de transición o transición interna para llegar a obtener, en el caso del ligando **234**, sistemas que puedan combinar quiralidad, conductividad, magnetismo y luminiscencia si el ion al que se enfrenta corresponde a un metal lantánido. El ligando **238**, con dos elementos de coordinación con capacidad quelante en cada extremo de la molécula, es un excelente candidato a precursor de sistemas heterometálicos. Por ellos, se tratarán de sintetizar complejos paramagnéticos a partir de él y estudiar las posibles interacciones magnético-conductoras que se generen.



**Figura 7.7.** Estructura de los ligandos **234** y **238** en las que se destacan los distintos sitios de coordinación y las posibilidades de coordinación a metales.

#### 7.4 Conclusiones

- Se han sintetizado dos ligandos que contienen el fragmento conductor TTF con rendimientos moderados mediante reacciones de aminación reductora y CuAACA. El ligando **234** contiene centros estereogénicos y conductores orgánicos, por lo que es un precursor de materiales multifuncionales. El compuesto **238**, por su parte, posee dos agrupaciones con capacidad de quelación que lo convierten en un buen candidato a bloque molecular para la síntesis de compuestos heterometálicos y multifuncionales.



## Conclusiones generales

- I. Se ha desarrollado una metodología para la síntesis de ligandos fosforados radicalarios y P-estereogénicos que permite acceder a los compuestos con buenas conversiones. La necesidad de incluir una etapa de purificación por cromatografía en columna hace que los rendimientos obtenidos sean bajos. El ligando P-estereogénico **59** se ha empleado como precursor del complejo **69**, que se ordena en forma de una hélice quiral y presenta propiedades ferro y antiferromagnéticas. Ambos son los primeros ejemplos de las respectivas familias de compuestos.
- II. Se han sintetizado 3 compuestos fosforados que incluyen dos unidades del portador de espín 4-amino-TEMPO e incorporan conectores de tipo fosfonamida, tiofosfonamida y diaril fosfinamida. El portador del grupo fosfonamida **96** se ha usado como bloque molecular para la síntesis de 6 compuestos de coordinación en los que el metal se une al ligando a través del grupo P=O, quedando los fragmentos radicalarios sin coordinar. Los complejos de Cu(II), Co(II) y Eu(III) están integrados por una unidad del ligando y una del bloque metálico, mientras que en los complejos de Nd(III), Gd(III) y Tb(III) la geometría de coordinación del metal se completa por la unión a dos unidades de **96**.
- III. Se han obtenido 6 compuestos de coordinación mediante reacción entre el radical 4-amino-TEMPO y  $M(\text{hfac})_n$  ( $M = \text{Cu}^{\text{II}}, \text{Co}^{\text{II}} \text{ y } \text{Nd}^{\text{III}}$ ) con buenos rendimientos. En todos ellos el radical actúa como ligando monodentado, excepto en **125**, donde la coordinación entre los centros paramagnéticos origina una estructura tetraédrica en forma de cuadrado sin precedentes en la literatura. El complejo **123** es el primer ejemplo de un complejo de ATEMPO con el metal lantánido Nd(III), cuya estructura se caracteriza por una coordinación a 9 átomos diferentes muy poco usual en la química de

este catión. Para el compuesto **125** se ha encontrado además un valor de conductividad de  $1.07 \times 10^{-5} \text{ S cm}^{-1}$  a 408 K.

- IV. Se ha descubierto una nueva reacción CuAAC en tándem asistida por grupos polares directores en la posición orto de azidas aromáticas que permite la síntesis de 1,2,3-triazoles totalmente funcionalizados de manera eficiente y con buenos rendimientos. La reacción presenta una alta tolerancia a una gran variedad de grupos funcionales en el fragmento acetilénico, y se ha comprobado su viabilidad empleando como grupos directores fragmentos fosfonamida, fosfinamida, óxido de fosfina y ácido sulfónico. Los complejos diméricos de Cu(I) **213** y **214** han probado ser intermedios de la reacción.
- V. Se ha demostrado que los 5-triacenil-triazoles sintetizados mediante reacciones CuACA son precursores de 5-arilamino-1,2,3-triazoles, 2*H*-1,2,3-triazoles mediante reacciones de termólisis y de 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-onas por tratamiento con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Se ha probado además la alquilación selectiva del grupo triacenilo y la excelente capacidad de los ligandos para actuar con diferentes modos de quelación, con la obtención de 3 complejos de Ag(I), Hg(II) y Co(II).
- VI. Se ha obtenido el primer ejemplo de un compuesto P-estereogénico derivado de TTF mediante una reacción de aminación reductora entre una aminofenil-fosfinamida quiral y formil-TTF con un rendimiento del 27 %. La presencia de dos sitios de coordinación con características quelantes lo hacen un excelente precursor de materiales multifuncionales. Se ha preparado también un nuevo ligando 5-triacenil-triazol portador de TTF mediante una reacción CuACA con un rendimiento del 36 %, dando lugar a un ligando polidentado que presenta dos sitios de coordinación diferentes con capacidad de quelación.

## Conclusions

- I. A new methodology for the synthesis of P-based and P-stereogenic radical ligands has been developed. The process affords the expected compounds in good conversions, albeit in moderate isolated yield due to the need to include a column chromatography purification step. The P-stereogenic derivative **59** has been employed as a precursor of Cu<sup>II</sup>-complex **69**, showing a polymeric helicate chain built by coordination of the oxygen atoms of the phosphinic amide and nitroxide donor sites to Cu(II) ions. Their magnetic behaviour is characterized by very weak intermolecular antiferromagnetic interactions for the ligand and ferro- and anti-ferromagnetic interactions for the copper(II) complex. They are the first examples of these class of compounds.
- II. Three phosphorous compounds including two units of the spin carrier 4-amino-TEMPO have been synthesized. The ligands incorporate different linkers: phosphonamide, thiophosphonamide and diaryl phosphinamide. The phosphonamide-based compound **96** has been used as a building block for the synthesis of 6 coordination compounds in which the metal ion binds to the ligand through the P=O group. Cu(II), Co(II) and Eu(III) complexes have one unit of the ligand and one M(hfac)<sub>n</sub> block, while in Nd(III), Gd(III) and Tb(III) complexes, the coordination geometry of the metal is fulfilled by two units of **96**.
- III. 6 coordination compounds have been synthesized by reaction between 4-amino-TEMPO and M(hfac)<sub>n</sub> (M = Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> and Nd<sup>III</sup>) in good yields. In all cases, the radical acts as a monodentate ligand, except in **125**, where the coordination between paramagnetic sites affords an unprecedented tetrahedral square-shape structure. The first example of a complex of ATEMPO with the lanthanide ion Nd(III) is described, where an unusual nine-coordination structure is

generated. The redox and magnetic properties of the new compounds were investigated. Compounds **121**, **124** and **125** undergo a reversible one electron- process from the nitroxyl radical and one irreversible transfer process for copper ion. EIS measurements of the tetranuclear complex **125** revealed a conductivity value of  $1.07 \times 10^{-5} \text{ S cm}^{-1}$  at 408 K.

- IV. A new interrupted CuAAC tandem reaction assisted by directing polar groups in the ortho position of aromatic azides has been developed. The process affords fully functionalized 1,2,3-triazoles in an efficient manner and shows high tolerance to a great variety of substituted acetylenes. The reaction takes place when phosphonamide, phosphinamide, phosphine oxide and sulfonic acid moieties are used as directing groups. Dimeric Cu(I) complexes **213** and **214** have proven to be the catalytic species.
- V. 5-triacenyl-triazoles synthesized by CuAACA reactions have been used as precursors of methyl-triazenyl-triazoles, 5-arylaminotriazoles, 2*H*-1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones via methylation, thermolysis and treatment with  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  reactions. The excellent coordination ability of the ligands toward a variety of cations has also been evidenced through the synthesis of 3 complexes of Ag(I), Hg(II) and Co(II) showing different chelation modes.
- VI. The first example of a TTF-derived P-stereogenic compound has been obtained through reductive amination of a chiral aminophenylphosphinic amide and formyl-TTF in 27 % yield, affording a chiral bidentate ligand that will be use as a building block for the construction of multifunctional materials. A new 5-triacenyl-triazole ligand carrying TTF has also been prepared using a CuAACA reaction in 36 % yield, giving rise to a polydentate ligand with two different coordination sites with chelating ability.



## **Capítulo 8**

### **Parte experimental: reactivos, técnicas y caracterizaciones**



## 7.1 Materiales y métodos

Las reacciones se efectuaron en atmósfera inerte, en Schlenks previamente secados y evacuados, excepto las reacciones de síntesis de 5-triacenil-triazoles y de complejos metálicos, las cuales se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo sin excluir el O<sub>2</sub> y humedad ambiental. En cuanto a los disolventes secos, el tetrahidrofurano (THF) se trató con sodio a reflujo durante varias horas, utilizando como indicador benzofenona. El tolueno, Et<sub>2</sub>O y DCM usados en reacciones bajo atmósfera inerte se obtuvieron mediante un sistema de purificación de disolventes Pure Solv 400-4-MD. La purificación del etanol se llevó a cabo mediante una etapa de presecado con Mg e I<sub>2</sub> y posterior destilación. El isopropanol usado en reacciones de atmósfera inerte se secó por destilación en presencia de CaO. El resto de disolventes se compraron en fuentes comerciales y se usaron sin tratamiento previo. La clorodifenilfosfina, diclorofenilfosfina y las aminas (piperidina, isopropilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina, dietilamina y trietilamina) se destilaron a presión reducida y atmósfera inerte antes de su uso. En estas últimas se incluyó una etapa de presecado con KOH. La tosilazida (TsN<sub>3</sub>) se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>1</sup> El complejo Tb(hfac)<sub>3</sub> se sintetizó a partir de TbCl<sub>3</sub> y hfac.<sup>2</sup> Los acetiluros de Cu **212** se prepararon por tratamiento del acetileno correspondiente con una fuente de Cu(I) en medio básico.<sup>3</sup> El resto de los reactivos empleados son comerciales y se utilizaron sin tratamiento previo. La concentración de las bases organolíticas (*n*-Buli, *s*-BuLi y *t*-BuLi) se

<sup>1</sup> Davis, O. A.; Crofta, R. A.; Bull, J. A. Synthesis of Diversely Functionalised 2,2-Disubstituted Oxetanes: Fragment Motifs in New Chemical Space. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15446-15449.

<sup>2</sup> Meng, Q.; Witte, R. J.; May, P. S.; Berry, M. T. Photodissociation and Photoionization Mechanisms in Lanthanide-based Fluorinated  $\beta$ -Diketonate Metal–Organic Chemical-Vapor Deposition Precursors. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 5801-5808.

<sup>3</sup> (a) Jouvin, K.; Veillard, R.; Theunissen, C.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C. Evano, G. Unprecedented Synthesis of Alkynylphosphine-boranes through Room-Temperature Oxidative Alkynylation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4592-4595. (b) Chang, X.-Y.; Low, K.-H.; Wang, J.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. From Cluster to Polymer: Ligand Cone Angle Controlled Syntheses and Structures of Copper(I) Alkynyl Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10312-10316.

comprobó mediante valoración antes de su uso empleando ciclooctadieno como patrón interno.<sup>4</sup>

La separación y purificación de los productos obtenidos mediante cromatografía en columna, se realizaron con gel de sílice SDS 60 de un tamaño de partícula comprendido entre 0.040 y 0.063 mm. Como eluyente se usaron diversas mezclas de disolventes que se indican para cada compuesto junto con su relación volumen-volumen. La elución se realizó siempre en gradiente de polaridad creciente, y el curso de la separación se siguió mediante cromatografía en capa fina, usando placas de gel de sílice TLC Silica Gel 60 F<sub>254</sub> con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor.

Todos los compuestos nuevos se caracterizaron basándose en los datos espectroscópicos de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) y espectros de masas de alta resolución (HRMS). Para los compuestos paramagnéticos y que contienen metales se hicieron además medidas de análisis elemental (AE). Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro FT-IR Bruker ALPHA, depositando una fina capa de la muestra disuelta en CDCl<sub>3</sub> seco en pastillas de KBr en muestras de aceite y utilizando el módulo de reflectancia total atenuada (ATR) en muestras sólidas. Los espectros de masas de alta resolución se midieron en un espectrómetro LC/MSD-TOF Agilent Technologies. Las medidas de análisis elemental (para C, H y N) se realizaron en un analizador ELEMENTAR Vario Micro CHNS. Los espectros de RMN se adquirieron en tres espectrómetros: Bruker Avance III HD 300 (<sup>1</sup>H, 300.13 MHz; <sup>13</sup>C, 75.47 MHz; <sup>19</sup>F, 282.40 MHz; <sup>31</sup>P, 121.49 MHz), Bruker Avance III HD 500 (<sup>1</sup>H, 500.13 MHz; <sup>13</sup>C, 125.76 MHz; <sup>19</sup>F, 470.38 MHz; <sup>31</sup>P, 202.45 MHz), y Bruker Avance III HD 600 (<sup>1</sup>H, 600.13 MHz; <sup>13</sup>C, 150.91 MHz; <sup>31</sup>P, 242.94 MHz). Los desplazamientos químicos están expresados en δ (ppm) respecto a las referencias de tetrametilsilano para <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, CFCl<sub>3</sub> para <sup>19</sup>F y ácido fosfórico al

---

<sup>4</sup> Hoye, T. R.; Eklov, B. M.; Voloshin, M. No-D NMR Spectroscopy as a Convenient Method for Titering Organolithium (RLi), RMgX, and LDA Solutions. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2567-2570.

85% (ac.) para  $^{31}\text{P}$ . Las conversiones se determinaron por integración de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{31}\text{P}$  del crudo de reacción. Las medidas de RMN  $^{31}\text{P}$  cuantitativas se llevaron a cabo mediante una secuencia de pulsos “inverse gated”, con un pulso de excitación de  $15^\circ$  y un d1 de 7 segundos. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en hertzios (Hz) y la multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete), dsep (doble septete), etc. El procesado de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^1\text{H} \{^{31}\text{P}\}$  requirió, en determinados casos, el uso de funciones de pesada Gaussianas (LB = -2.0 Hz y GB = 0.3), mientras que para los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , se multiplicó la FID por una exponencial de LB = 0.5 Hz, consiguiendo con ello una resolución adecuada de las señales obtenidas.

**Medidas cristalográficas.** Las medidas de difracción de rayos X (DRX) se realizaron con un difractómetro BRUKER D8 Advance cuya fuente de rayos X está compuesta por un ánodo de Cu de  $\lambda$  1.5405 Å, y un difractómetro Bruker APEX II CCD que emplea radiación  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.7107$  Å). En todos los casos, los cristales se midieron a una temperatura de 100 K. La recogida de datos y refinamiento de celdilla se hicieron empleando el Software Bruker APEX2<sup>5</sup> y Bruker SAINT.<sup>6</sup> La corrección de datos usando reflexiones equivalentes se hizo con el programa SADABS.<sup>7</sup> Los procesos de resolución estructural a partir de los datos y de refinamiento de la estructura mediante mínimos cuadrados se llevaron a cabo con los programas SHELXS y SHELXL,<sup>8</sup> respectivamente. Todos los átomos excepto los hidrógenos se refinaron de manera anisotrópica. Para la representación de las estructuras se empleó el programa Mercury.<sup>9</sup>

<sup>5</sup> Bruker, APEX2 v2014.5-0, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.

<sup>6</sup> Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.

<sup>7</sup> Bruker, SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2001.

<sup>8</sup> Sheldrick, G. M. A Short History of *SHELX*. *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112-122.

<sup>9</sup> Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures*. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453-457.

**Medidas de magnetismo.** Las medidas de susceptibilidad magnética se llevaron a cabo en un magnetómetro Quantum Design SQUID aplicando una variación de temperatura (2–300 K), con potencial directo. La muestra se introdujo en forma de polvo cristalino, y se empleó un campo magnético de 0.25 kG para medidas a  $T < 30$  K y 5.0 kG para  $T \geq 30$  K. Todos los datos obtenidos se corrigieron para eliminar el diamagnetismo de los átomos y el portamuestras.

**Medidas de conductividad.** Los datos de espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS) se recogieron con un sistema analizador de impedancia Autolab II PGSTAT30 (Ecochemie, The Netherlands) en un rango de frecuencias de 1 Hz a 1 MHz con una amplitud de señal AC de 10 mV (rms) alrededor del potencial de circuito abierto. El rango de temperaturas estudiado va de 298 a 408 K. Las medidas a través del plano se hicieron en una celda electroquímica utilizando una configuración SS/comp/SS, donde SS se refiere a acero inoxidable, y comp es un pellet del material que se quiere estudiar. La celda se cerró aplicando una presión de 350 N/cm para asegurar el contacto eléctrico entre la muestra y los electrodos de acero. Cada medida de impedancia se repitió 3 veces para garantizar la consistencia de las medidas. Los valores de conductividad a diferentes temperaturas  $\sigma$  ( $\text{S cm}^{-1}$ ) se obtuvieron representando los datos obtenidos en la gráfica de Nyquist y obteniendo del punto de corte de dicha gráfica con el eje  $Z'$ . Para este cometido se usó el programa ZView 3.1 (Scribner Association).

## 7.2 Procedimientos de síntesis y caracterizaciones estructurales

A continuación, se detallan los procedimientos de síntesis empleados y las caracterizaciones estructurales de los compuestos descritos en la presente Tesis Doctoral. A no ser que se indique lo contrario, a todos los crudos de reacción se les midieron espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  y  $^{31}\text{P}$  y los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  y de heteronúcleos se han medido con desacoplamiento de  $^1\text{H}$ .

**Síntesis de las fosfinamidas **14** y **60**.** Las fosfinamidas **14** y **60** son conocidas y su síntesis se encuentra descrita en bibliografía.<sup>10</sup> A una disolución de 1.1 equivalentes de la amina correspondiente ((*S*)-(-)-3,3-dimetil-2-butilamina para la síntesis de **14** e isopropilamina para **60**) y 2.5 equivalentes de trietilamina en THF a -78 °C, se añade lentamente 1 equivalente de Ph<sub>2</sub>PCL. La temperatura se sube a 25 °C y se deja reaccionando durante 2 horas. A continuación, se añaden 0.33 mL/mmol de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 33% a 0 °C. Tras 15 minutos, se añade agua y se lleva a cabo una extracción de la mezcla con diclorometano (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro amónico, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se eliminan los disolventes a vacío. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1), obteniéndose los compuestos **14** y **60** con un rendimiento del 75 % y el 82 %, respectivamente. A continuación, se detallan los datos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>31</sup>P obtenidos para **14** y **60**, y que concuerdan con los descritos en bibliografía.<sup>10,11</sup>

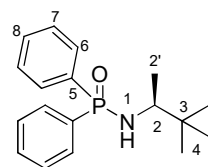
**(*S*)-*N*-(3,3-dimetilbutan-2-il)-*P,P*-difenilfosfinamida (**14**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Sólido blanco, 75 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.90 (s, 9H, H<sub>4</sub>), 1.21 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H<sub>2</sub>'), 2.68 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.1, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>

5.2 Hz, H<sub>1</sub>), 2.90 (ddc, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.1, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 8.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H<sub>2</sub>), 7.45 (m, 6H, H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub>), 7.92 (m, 4H, H<sub>6</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.3.



<sup>10</sup> del Águila-Sánchez, M. A.; Navarro, Y.; García-López, J.; Guedes, G. P.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Diarylphosphinic Amides by Directed Lithiation: Transformation into Tertiary Phosphine Oxides via Methanolysis, Aryne Chemistry and Complexation Behaviour toward Zinc(II). *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2008-2022.

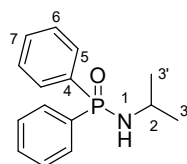
<sup>11</sup> Fernández, I.; Oña-Burgos, P.; Ruiz-Gómez, G.; Bled C.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Phosphinamide-directed Ortho Metalations: Application to the Desymmetrization of the Diphenylphosphoryl Group. *Synlett* **2007**, 611-614.

***N*-isopropil-*P,P*-difenilfosfinamida (60)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Sólido blanco, 82 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.26 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H3), 2.70 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H1), 3.40 (sep, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H2), 7.49 (m, 6H, H6, H7), 7.93 (m, 4H, H5).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.5.



**Procedimiento general para la síntesis de las *orto*-yodofosfinamidas **15** y **61**.**

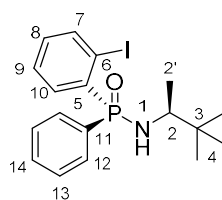
Para su síntesis se empleó una metodología desarrollada por el grupo.<sup>10</sup> A una disolución de la fosfinamida correspondiente (**14** ó **60**) (3.32 mmol) en 10 mL de THF, se añade una solución de *tert*-BuLi (7.3 mmol, de una disolución 1.7 M en pentano) a una temperatura de -78 °C para **15** y -40 °C para **61**. Después de una hora, se adiciona diyodoetano (3.98 mmol). Una vez añadido, la mezcla de reacción se deja subir a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, se añade agua, se extrae con acetato de etilo (3 x 15 mL), se lavan las fases orgánicas con una disolución saturada de cloruro amónico, se secan con sulfato sódico anhidro y se eliminan disolventes en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente: mezclas de acetato de etilo y hexano). A continuación, se incluyen los datos correspondientes al análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>31</sup>P de los productos.

***(S)*-*N*-((*S*)-3,3-dimetilbutan-2-il)-*P*-(2-yodofenil)-*P*-fenilfosfinamida (**15**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 4:1. Sólido blanco, 80 %.

**Punto de fusión:** 121-122 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80 (s, 9H, H4), 1.30 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H2'), 3.24 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 14.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.3 Hz, H1), 3.41 (ddc, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 9.5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H2), 7.17 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>PH</sub> 1.2, H8), 7.42 (m, 2H, H13), 7.51 (m, 2H, H14-H9), 7.66 (m, 2H,





H12), 7.91 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8,  $^4J_{\text{PH}}$  3.9,  $^4J_{\text{HH}}$  0.7 Hz, H7), 8.31 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  12.1,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H10).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 26.6.

***N*-isopropil-*P*-(2-yodofenil)-*P*-fenilfosfinamida (61)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 4:1. Sólido blanco, 72 %.

**Punto de fusión:** 108-109 °C.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{INOP}$ .

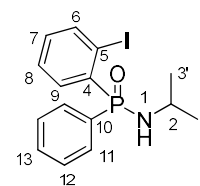
**IR (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1198 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 386.0177 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{INOP}]^+$ : 386.0165.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.19 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5 Hz, H3), 1.33 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5 Hz, H3'), 3.17 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = ^2J_{\text{PH}}$  10.1 Hz, H1), 3.41 (ddsep, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  9.8,  $^3J_{\text{PH}}$  7.9,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5 Hz, H2), 7.18 (tt, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8,  $^4J_{\text{HH}}$  1.3 Hz, H13), 7.49 (m, 2H, H7-H8), 7.51 (m, 2H, H12), 7.77 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{PH}}$  12.7,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0,  $^4J_{\text{HH}}$  1.3, Hz, H11), 7.98 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0,  $^4J_{\text{PH}}$  3.9,  $^4J_{\text{HH}}$  1.3 Hz, H6), 8.29 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  12.5,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 25.4 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  4.9 Hz, C3), 26.2 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  5.4 Hz, C3'), 43.5 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  1.4 Hz, C2), 98.8 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.3 Hz, C5), 127.8 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  10.2 Hz, C8), 128.5 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  13.7 Hz, C12), 131.9 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  131.9 Hz, C4), 132.0 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  3.6 Hz, C13), 132.1 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  9.6 Hz, C11), 132.9 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.8 Hz, C7), 136.1 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.4 Hz, C6), 136.6 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  125.5 Hz, C10), 141.5 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  9.5 Hz, C9).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 25.9.



**Reacciones de acoplamiento C-N catalizado por bromuro de níquel(II).** El esquema experimental se basó en un método bibliográfico,<sup>12</sup> introduciendo diversas modificaciones para cada prueba. Para las reacciones que emplean

<sup>12</sup> Baxter, A. J. G.; Teague, S. J. A New Synthesis of FPL 64176 and Analogues: The Discovery of Benzoylpyrrole Calcium Channel Activators with Low Nanomolar Potency. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9089-9094.

ciclohexilamina como portador del grupo amino se procedió a la disolución de la *orto*-yodofosfinamida **61** (38.6 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) y el bromuro de níquel(II) (5.45 mg, 0.16 mmol, 16 mol%) en la amina (1 mL, 8.7 mmol, 87 equiv.). La mezcla se mantiene a reflujo a 110 °C durante 3 horas, tras lo cual se elimina la ciclohexilamina a vacío y se analiza el crudo de reacción mediante RMN. Para las reacciones con ATEMPO en presencia de disolvente, el procedimiento consiste en la disolución de **61** (38.6 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.), bromuro de níquel(II) (5.45 mg, 0.25 mmol, 25 mol%) y 4-amino-TEMPO (34.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq) en el correspondiente disolvente (1 mL). La mezcla se mantiene a reflujo a la temperatura indicada durante 3 horas, tras lo cual se añade agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL), se secan las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se eliminan los disolventes a vacío.

**Reacciones de acoplamiento C-N catalizado por Pd(II).** Para estas transformaciones se siguió la metodología descrita en la bibliografía,<sup>13</sup> con algunas modificaciones. En un Schlenk conectado a una línea de vacío-nitrógeno, se añade la *orto*-yodofosfinamida **61** (0.1 mmol, 1 equiv.), ATEMPO (1.25 equiv.), *Nat*-BuO (1.25 equivalentes), DPPF (0.15 equivalentes) y PdCl<sub>2</sub>DPPF (10 mol%) y se mantienen a vacío durante 15 minutos para eliminar la humedad. A continuación, se añade THF (1 mL) y se calienta la mezcla de reacción 100 °C, dejándola reaccionar el tiempo indicado. Una vez transcurrido ese tiempo, se enfría a temperatura ambiente, se añade agua, se deja 15 minutos más y posteriormente se extrae el crudo de reacción con acetato de etilo (3 x 10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se eliminan disolventes en un rotavapor.

---

<sup>13</sup> Driver, M. S.; Hartwig, J. F. A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary From Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.

**Reacciones de acoplamiento C-N catalizado por sales de cobre(I).** El punto de partida fueron las condiciones descritas por Buchwald y colaboradores<sup>14</sup> para el compuesto **61**. En las reacciones que incluyen disolvente, el procedimiento es el siguiente: en un matraz Schlenck, se añaden los reactivos sólidos: la *orto*-yodofosfinamida **61** (38.6 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (63.6 mg, 0.3 mmol, 3 equiv.), CuI (4 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) y ATEMPO (20.5 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) y se ponen a vacío para eliminar la humedad por 15 minutos. A continuación, se añade el ligando (0.3 mmol, 3 equiv.) y el disolvente (1 mL). La mezcla de reacción se calienta a la temperatura indicada durante el tiempo especificado, tras lo cual se deja alcanzar la temperatura ambiente y se lleva a cabo un procesado acuoso: extracción con acetato de etilo (3 x 10 mL), secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrado y se eliminación de disolventes a vacío. La purificación de los productos se realiza mediante cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de acetato de etilo y hexano en distintas proporciones. Para las reacciones en las que el ATEMPO (171 mg, 1 mmol, 10 equiv.) actúa como disolvente, el procedimiento consiste en el secado de todos los sólidos a vacío y posterior adición del ligando (etilenglicol o isopropanol). La mezcla se agita a la temperatura indicada durante el tiempo establecido y posteriormente se somete a un procesado y purificación iguales al caso anterior.

---

***N*-isopropil-*P*-(2-butoxifenil)-*P*-fenilfosfinamida (**64**)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Aceite incoloro, 40 %

**F. Empírica:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P.

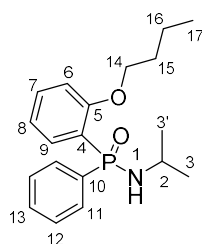
**IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3444 (w, NH), 1195 (s, P=O).

---

<sup>14</sup> Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: an Efficient System Even in an Air Atmosphere. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.

**HRMS (m/z):** 332.1778 (MH)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>P:  
332.1779.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>, 6.3 Hz, H17), 1.19 (dd, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 0.5 Hz, H3), 1.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.3 Hz, 3H, H3'), 1.93 (m, 2H, H16), 1.69 (m, 2H, H15), 3.39 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7 Hz, H1), 3.56 (dsep, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 2.7 Hz, H2), 4.00 (m, 2H, H15), 6.87 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.8 Hz, H6), 7.05 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H9), 7.47 (m, 4H, H8, H13, H14), 7.86 (m, 3H, H10, H12).



**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.9 (s, C17), 19.8 (s, C16), 26.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.0 Hz, C3), 26.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 3.4 Hz, C3'), 30.0 (s, C15), 42.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 1.5 Hz, C2), 68.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 0.3 Hz, C14), 111.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.2 Hz, C6), 121.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.6 Hz, C8), 121.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 124.4 Hz, C4), 128.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Hz, C12), 131.3 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 3.5 Hz, C13), 131.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 10.6 Hz, C11), 133.3 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.5 Hz, C7), 134.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.5 Hz, C9), 135.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 131.7 Hz, C10), 159.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.6 Hz, C5)

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.9.

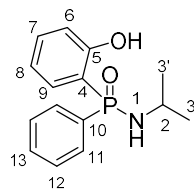
#### ***N*-isopropil-*P*-(2-hidroxifenil)-*P*-fenilfosfinamida (65)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Aceite incoloro, 2 %. El bajo rendimiento obtenido no permitió la medida de RMN <sup>13</sup>C.

**F. Empírica:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>P.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.22 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H3), 1.33 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H3'), 2.90 (m, 1H), 3.48 (m, 1H, H2), 6.91 (m, 2H, H6, H8), 7.40 (m, 1H, H7), 7.50 (m, 4H, H9, H12, H13), 7.94 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 11.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H11).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 31.6.



#### ***N*-isopropil-*P*-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)-*P*-fenilfosfinamida (66)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Aceite incoloro, 10 %.

**F. Empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>P.

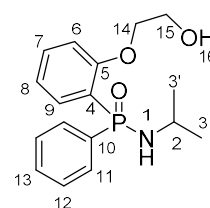
**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 3424 (w, NH), 1150 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 320.1417 (MH)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>P: 320.1416.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.18 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Hz, H3), 1.33 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Hz, H3'), 3.41 (sep, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Hz, H2), 3.88 (m, 2H, H15), 4.2-4.4 (m, 2H, H14), 6.96 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H8), 7.00 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H6), 7.14 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 14.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H9), 7.46 (dddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3 y 7.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7, <sup>5</sup>J<sub>PH</sub> 1.0 Hz, H7), 7.53 (m, 2H, H12), 7.59 (m, 1H, H13), 7.93 (m, 2H, H11).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 25.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.2 Hz, C3), 26.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 3.1 Hz, C3'), 44.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 1.9 Hz, C2), 61.1 (s, C15), 73.3 (s, C14), 115.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.0 Hz, C6), 121.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.1 Hz, C8), 123.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 129.3 Hz, C4), 128.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.1 Hz, C12), 131.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 133.1 Hz, C10), 132.1 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C13), 132.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 9.3 Hz, C9), 133.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 9.8 Hz, C11), 133.5 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.1 Hz, C7), 160.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C5).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 28.0.



***N*-isopropil-*P*-(2-((1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)fenil)-*P*-fenilfosfinamida (63)**

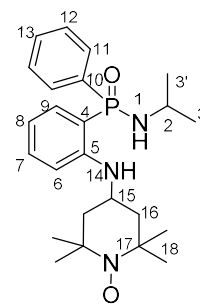
**Purificación:** Doble cromatografía en columna. Eluyentes: AcOEt:Hexano 1:1 y DCM:Et<sub>2</sub>O 9:1. Sólido rojo, 30 %.

**F. Empírica:** C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P.

**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 3345 (w, NH), 1175 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 429.2604 (MH)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P: 429.2545.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37 (sa, 12H, H18), 1.48 (sa, 4H, H16), 1.66 (sa, 6H, H3, H3'), 2.82 (sa, 1H, H1), 3.57 (sa, 1H, H2), 6.82 (sa, 1H, H6), 7.42 (sa, 1H, H8), 7.59 (sa, 5H, H7, H9, H12, H13), 7.97 (sa, 2H, H11).



**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 29.6.

***N*-isopropil-*P*-(2-((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)fenil)-*P*-fenilfosfinamida (67)**

Caracterización *in situ* tras la adición de fenilhidracina.

**F. Empírica:** C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P.

**HRMS (m/z):** 430.2702 (MH)<sup>+</sup>, calculado para

C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P: 430.2623.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (+PhNHNH<sub>2</sub>):

1.29 (m, 18H, H3, H18), 1.56 (t, 1H, *J*<sub>HH</sub> 11.4 Hz, H16<sub>ax</sub>),

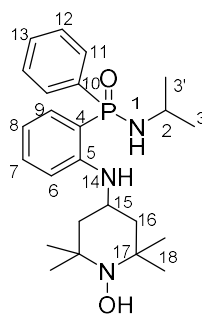
1.65 (t, *J*<sub>HH</sub> 13.0 Hz, H16<sub>ax</sub>), 1.98 (dt, <sup>1</sup>*J*<sub>HH</sub> 13.2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 3.4 Hz,

1H, H16<sub>eq</sub>), 2.10 (dt, 1H, <sup>1</sup>*J*<sub>HH</sub> 13.0, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 3.5 Hz, H16<sub>eq</sub>), 3.45

(sept, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 6.6, <sup>3</sup>*J*<sub>PH</sub> 2.4 Hz, H2), 6.63 (m, 2H, H6, H8), 7.41-7.55 (m, 5H,

H7, H9, H12, H13), 7.87 (ddt, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>PH</sub> 11.9, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.9, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H11).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (+PhNHNH<sub>2</sub>): 29.4.



**Condiciones óptimas para la síntesis 59.** A un Schlenck seco, se añade la *orto*-yodofosfinamida **15** (0.1 mmol, 1 equiv), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.3 mmol, 3 equiv) y CuOAc (10 mol%) y se secan a vacío durante 15 minutos. Después, se añaden de manera consecutiva 4-amino-TEMPO (10 equiv) e isopropanol (0.3 mmol, 3 equiv) en atmósfera inerte y la mezcla se calienta y se agita a 90 °C por *ca.* 3 días. Después de este tiempo, se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra por celita y se vierte sobre agua, tras lo cual se extrae con (3 x 15 mL), se secan las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminan los disolventes a presión reducida.

**(S)-N-((S)-3,3-dimetilbutan-2-il)-P-(2-((1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)fenil)-P-fenilfosfinamida (59)**

**Purificación:** Cromatografía en columna AcOEt:Hexano 1:1. Sólido rojo, 20 %.

**F. Empírica:** C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P·.

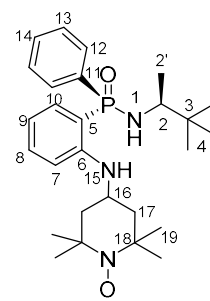
**Punto de fusión:** 175-176 °C.

**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 1172 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 471.3019 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P]<sup>+</sup>: 471.3009.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.17 (sa, 9H, H4), 1.51 (sa, 15H, H2'-H19), 1.80 (sa, 2H, H17<sub>ax</sub>), 2.42 (sa, 2H, H17<sub>eq</sub>), 2.96 (sa, 1H, H1), 3.22 (sa, 1H, H2), 6.91 (sa, 2H, H7, H9), 7.55 (sa, 2H, H13), 7.72 (sa, 3H, H8, H10, H14), 8.15 (sa, 2H, H12).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 30.3.



**(S)-N-((S)-3,3-dimetilbutan-2-il)-P-(2-((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)fenil)-P-fenilfosfinamida (68)**

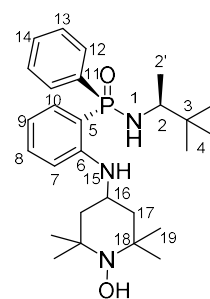
Caracterización *in situ* tras la adición de fenilhidracina.

**F. Empírica:** C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P.

**HRMS (m/z):** 472.3097 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P]<sup>+</sup>: 472.3087.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (+PhNHNH<sub>2</sub>): 0.94 (s, 9H, H4), 1.28 (m, 15H, H2', H19), 1.58 (m, 2H, H17<sub>ax</sub>), 1.99 (dt, 1H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 13.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.6 Hz, H17<sub>eq</sub>), 2.08 (dt, 1H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.6 Hz, H17<sub>eq</sub>), 2.76 (dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 11.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Hz, H1) 3.00 (m, 1H, H2), 3.70 (m, 1H, H16), 6.63 (m, 2H, H7, H9), 7.48 (m, 5H, H8, H10, H13, H14), 7.92 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H12).

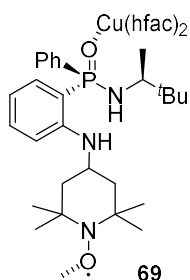
**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (+PhNHNH<sub>2</sub>): 19.1 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C4), 20.2 (s, C19), 26.5 (s, C19), 31.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 3.6 Hz C2'), 35.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 6.9 Hz, C3), 43.0 (s, C16), 44.7 (d, <sup>5</sup>J<sub>PC</sub> 1.6 Hz, C17), 56.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 2.7 Hz, C2), 60.4 (s, C18), 111.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.3 Hz, C7), 111.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 132.6 Hz, C5), 114.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 14.4 Hz,



C9), 128.5 (d,  $^3J_{PC}$  12.7 Hz, C13), 131.8 (d,  $^4J_{PC}$  2.8 Hz, C8), 132.1 (d,  $^2J_{PC}$  9.8 Hz, C12), 133.4 (d,  $^1J_{PC}$  129.4 Hz, C11), 133.5 (d,  $^4J_{PC}$  2.9 Hz, C14), 134.1 (d,  $^2J_{PC}$  9.8 Hz, C10), 152.5 (d,  $^2J_{PC}$  7.6 Hz, C6).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (+PhNHNH $_2$ ): 30.0.

**Síntesis del complejo 69.** En un vial de fondo redondo, se añaden 10 mL de *n*-heptano y se lleva a ebullición, tras lo cual se añaden 0.053 mmol de  $Cu(hfac)_2$  y se aguarda hasta la completa disolución de la sal. Posteriormente, se añaden 0.053 mmol de **59** disuelto en la mínima cantidad de  $CHCl_3$  y se agita a alta temperatura durante 5 minutos. La disolución resultante se lleva a  $-20$  °C. Al cabo de 30 días se obtuvieron unos cristales color verde oscuro de **69**. Rdto: 20 %. IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 3319 (w, NH), 1645 (s, CO), 1259 (s, CF), 1211 (s, CF), 1149 (s, P=O), 797 (m), 679 (m). *Anal. Calc.* para  $C_{37}H_{43}CuF_{12}N_3O_6P$ : C, 46.87 %; H, 4.43 %; N, 4.57 %. Obtenido: C, 46.54 %; H, 4.81 %; N, 4.24 %.



**Síntesis de *N,N*-diisopropil-*P,P*-difeníl fosfinamida (**87**).** La síntesis de **87** es conocida. Aquí se implementó una ligera modificación de la metodología.<sup>11</sup> Sobre una disolución de diisopropilamina (5 mL, 35.6 mmol) y trietilamina (12.3 mL, 88.25 mmol) en tolueno seco (120 mL) a temperatura ambiente, se añade lentamente clorodifenilfosfina (6.5 mL, 36 mmol). La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas y transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y se añade THF seco (80 mL). La temperatura se disminuye a 0 °C y se añade lentamente una disolución de  $H_2O_2$  al 33 % (5.4 mL, 53.4 mmol). Tras 15 minutos en agitación a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 20 mL), se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio



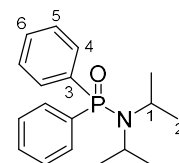
anhidro y se eliminan los disolventes a vacío. El producto final se aísla mediante purificación cromatográfica. Los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan con los descritos en bibliografía.

#### ***N,N*-diisopropil-*P,P*-difenilfosfinamida (87)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Sólido blanco, 72 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.24 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H2), 3.48 (dsep, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H1), 7.47 (m, 6H, H5-H6), 7.86 (ddd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 4.5 Hz, H4).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.5.



**Síntesis de los compuestos diortofuncionalizados 88-90.** Para la diorto funcionalización de la fosfinamida **87**, se ha empleado un procedimiento ya descrito en la bibliografía para la síntesis del derivado difuncionalizado **90** y en el que se han introducido ligeras modificaciones.<sup>15</sup> De manera general, sobre una disolución de **87** en THF seco a -78 °C, se añade lentamente *tert*-butil litio (disolución 1.7 M en pentano, 3 equiv). La disolución se mantiene en agitación a esa temperatura durante 30 minutos, tras lo cual se deja subir a temperatura ambiente y se agita 15 minutos más. A continuación, se vuelve a bajar la temperatura a -78 °C y se añade lentamente el electrófilo (2.4 equivalentes de ICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I para **88**, 3 equiv de TsN<sub>3</sub> para **89** y 10 equiv de DMF para **90**). Tras 2 horas de agitación a baja temperatura y 16 h a temperatura ambiente, se añade agua sobre la mezcla y se extrae con AcOEt (3 x 15 mL). Para **88** se añade además una etapa de lavado con tiosulfato de sodio. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes se eliminan en un rotavapor. Los productos finales se

<sup>15</sup> Rodrigues-Furtado, A. C.; Marcos, M.; Gouvêa, M.; Vieira-Felipe, T.; Ferreira de Carvalho-Marques, F.; Rolim-Bernardino, A. M.; López-Ortiz, F.; Costa de Souza, M. New *o*-substituted Diphenylphosphinic Amide Ligands: Synthesis, Characterization and Complexation with Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> and Y<sup>3+</sup>. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 13881-13890.

aíslan tras una etapa de purificación mediante cromatografía en columna. Los datos espectroscópicos de **90** concuerdan con los descritos en bibliografía.

***N,N*-diisopropil-*P,P*-bis(2-yodofenil)fosfinamida (**88**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Sólido blanco, 52 %.

**Punto de fusión:** 228-229 °C.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>I<sub>2</sub>NOP.

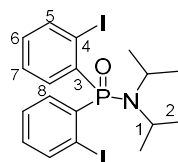
**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 1123 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 556.9609 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>I<sub>2</sub>NOP]<sup>+</sup>: 556.9607.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Hz, H2), 3.60 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 17.1 Hz, H1), 7.17 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H7), 7.48 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz H6), 7.90 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H8), 8.01 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 3.9 Hz, H5).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 1.3 Hz, C2), 47.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.0 Hz, C1), 99.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.8 Hz, C4), 127.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.7 Hz, C7), 132.3 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.7 Hz, C6), 134.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 10.1 Hz, C8), 137.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 128.1 Hz, C3), 142.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.2 Hz, C5).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 36.3.



***N,N*-diisopropil-*P,P*-bis(2-azidofenil)fosfinamida (**89**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna DCM:Et<sub>2</sub>O 9:1. Sólido rojo, 57 %.

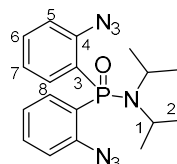
**Punto de fusión:** 155-156 °C.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>OP.

**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 2129 (s, N<sub>3</sub>), 2095 (s, N<sub>3</sub>), 1123 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 384.1703 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OP]<sup>+</sup>: 384.1702.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.27 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H2), 3.53 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 17.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H1), 7.21 (dddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> 0.4 Hz, H5), 7.27 (ddt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0 Hz, H6), 7.54 (ddt,



2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6,  $^5J_{\text{PH}}$  1.2 Hz, H7), 7.88 (dddd, 2H,  $^3J_{\text{PH}}$  14.0,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6,  $^5J_{\text{HH}}$  0.4 Hz, H8).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 23.1 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  1.6 Hz, C2), 46.8 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.6 Hz, C1), 118.9 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  7.7 Hz, C5), 124.6 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.2 Hz, C7), 126.6 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  124.6 Hz, C3), 132.7 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.0 Hz, C6), 133.5 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.8 Hz, C8), 141.9 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C4).

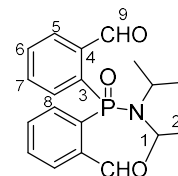
**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 28.0.

***N,N*-diisopropil-*P,P*-bis(2-formilfenil)fosfinamida (90)**

**Purificación:** Cristalización en AcOEt. Cristales incoloros, 40 %.

**Punto de fusión:** 199-200 °C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.32 (d, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.7 Hz, H2), 3.53 (dsep, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.7,  $^3J_{\text{PH}}$  16.8 Hz, H1), 7.48 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{PH}}$  13.9,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Hz, H8), 7.61 (ddt, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{PH}}$  1.8,  $^4J_{\text{HH}}$  1.8 Hz, H7), 7.70 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Hz, H6), 8.16 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{PH}}$  4.0,  $^4J_{\text{HH}}$  1.0 Hz, H5), 11.01 (s, 2H, H9).



**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 34.9.

**Síntesis de la diamina 91.** La síntesis de **91** se realizó por reducción de la fosfinamida **89**.<sup>16</sup> Sobre una disolución previamente desoxigenada de **89** (400 mg, 1.04 mmol) en MeOH seco (3 mL), se añade Pd/C (80 mg, 20% en peso) y se vuelve a desoxigenar. A continuación, se añade lentamente  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.7 mL, 10.4 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una hora, tras lo cual se filtra por celita y se eliminan los disolventes en el rotavapor. El compuesto **91** se aísla tras una etapa de purificación cromatográfica para eliminar el exceso de silano.

<sup>16</sup> Mandal, P. K.; McMurray, J. S. Pd-C-Induced Catalytic Transfer Hydrogenation with Triethylsilane. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599-6601.

***N,N*-diisopropil-*P,P*-bis(2-aminofenil)fosfinamida (91)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:Et<sub>2</sub>O 9:1. Sólido rosa, 97 %.

**Punto de fusión:** 161-162 °C.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OP.

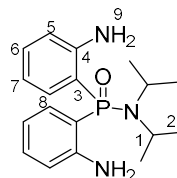
**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 3442 (s, NH), 3327 (s, NH), 1179 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 336.1891 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>OP]<sup>+</sup>: 336.1892

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.31 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H2), 3.61 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 15.6 Hz, H1), 5.43 (sa, 4H, H9), 6.63 (m, 4H, H5 y H7), 7.19 (m, 2H, H6), 7.21 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H8).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.3 Hz, C2), 47.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.8 Hz, C2), 113.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 127.0 Hz, C3), 116.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Hz, C5), 116.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.5 Hz, C7), 132.8 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.4 Hz, C6), 133.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.4 Hz, C8), 152.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.0 Hz, C4).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 41.5.



**Procedimientos sintéticos para la síntesis de 92 (no aislado) y 93.**

**Estrategia A.** Se siguió el método de acoplamiento cruzado C-N desarrollado en el Capítulo 2 para la síntesis de **59**. En un matraz Schlenck, se añade la fosfinamida **88** (55.3 mg, 0.1 mmol), 4-amino-TEMPO (170 mg, 1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (63.6 mg, 0.3 mmol) y CuOAc (1.2 mg, 0.01 mmol) y se mantienen a vacío 15 minutos para eliminar posibles trazas de humedad. Tras este tiempo, se añade *t*PrOH (23 μL, 0.3 mmol) y la reacción se calienta a 90 °C durante 69 horas. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL), las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminan los disolventes en el rotavapor. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna conduce al aislamiento de **94** como producto mayoritario.

**Estrategia B.** El procedimiento empleado en la Estrategia B se encuentra descrito en la bibliografía.<sup>17</sup> Para tratar de favorecer la reacción en nuestro sistema, se fueron introduciendo diversas variaciones que se encuentran recogidas en la Tabla 3.2. De manera general, sobre una disolución de **91** (50 mg, 0.15 mmol) en DMF seca (0.2 mL), se añade ciclohexanona (0.33 ó 0.45 mmol) y TMSX (97  $\mu$ L, 0.75 mmol), tras lo cual se adiciona  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (disolución 1M, 0.3 mL, 0.3 mmol) a la temperatura indicada, gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante el tiempo indicado y a continuación, se añade agua y se extrae la disolución con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminan los disolventes a vacío.

**Estrategia C.** El procedimiento C está basado en fuentes bibliográficas.<sup>18</sup> Sobre una disolución de **90** (50 mg, 0.14 mmol) en tolueno seco (1 mL), se añaden MS 4Å (225 mg) previamente activados y 4-amino-TEMPO (52.7 mg, 0.31 mmol). La reacción se mantiene a reflujo bajo atmósfera inerte durante 24 horas, tras lo cual se filtra para eliminar los tamices moleculares, y se evapora el tolueno a vacío. El sólido resultante se disuelve de nuevo en EtOH seco (1.7 mL), se disminuye la temperatura a 0 °C y se añade  $\text{NaBH}_4$  (21.6 mg, 0.56 mmol). La mezcla se deja subir a temperatura ambiente y se mantiene en agitación 3 horas más. A continuación, se filtra por celita y se elimina el disolvente en el rotavapor. El producto **93** se aísla tras una etapa de purificación en columna en la que se añade al eluyente un 5 % de  $\text{Et}_3\text{N}$  para neutralizar la acidez de la fase estacionaria.

---

<sup>17</sup> Pletz, J.; Berg, B.; Breinbauer, R. A General and Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Electron-Deficient Anilines. *Synthesis* **2016**, *48*, A–Q.

<sup>18</sup> Casimiro, M.; Guedes, G. P.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Synthesis of P-stereogenic Compounds Based on the Diastereoselective Ortho-Lithiation of Phosphinimidic Amides. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 53-66.

***N,N*-diisopropil-*P,P*-bis(2-(((1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil) fosfinamida (93)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hex 1:1 + 5 % Et<sub>3</sub>N. Aceite rojo, 38 %.

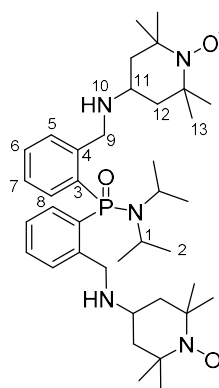
**F. Empírica:** C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P.

**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 3290 (w, NH), 1178 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 668.4663 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>38</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P]<sup>+</sup>: 668.4663.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.39 (sa, 28H, H2, H13), 2.05 (sa, 4H, H12), 3.62 (sa, 4H, H10, H9), 4.25 (sa, 2H, H9), 7.44 (sa, 4H, H6 y H7), 7.72 (sa, 4H, H5 y H8).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 38.4.



***P,P*-bis(2-(((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)-*N,N*-diisopropilfosfinamida**

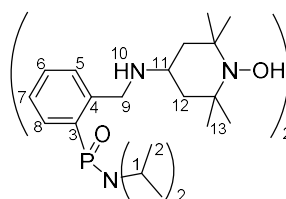
Caracterización *in situ* tras la adición de fenilhidracina.

**F. Empírica:** C<sub>38</sub>H<sub>64</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P.

**HRMS (m/z):** 670.4846 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>38</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P]<sup>+</sup>: 670.4825.

**RMN <sup>1</sup>H + PhNHNH<sub>2</sub>** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.17 (m, 12H, H2, H13), 1.24 (m, 12H, H2, H13), 1.30 (m, 12H, H2, H13), 1.57 (m, 4H, H12<sub>ax</sub>), 1.91 (m, 4H, H12<sub>eq</sub>), 3.00 (m, 2H, H11), 3.52 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 16.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H1), 3.91 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 13.0 Hz, H9), 4.21 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 13.0 Hz, H9), 7.57 (m, 4H, H6, H7), 7.70 (m, 4H, H5, H8).

**RMN <sup>31</sup>P + PhNHNH<sub>2</sub>** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 40.5.



**5-(diisopropilamino)benzo[*b*]fosfindol 5-oxido (94)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hex 1:1. Cristales incoloros, 16 %.

**Punto de fusión:** 105-106 °C.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NOP.

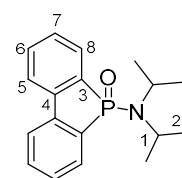
**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 1197 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 300.1519 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NOP]<sup>+</sup>: 300.1517.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Hz, H2), 3.61 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 18.7 Hz, H1), 7.41 (dt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 3.5 Hz, H7), 7.19 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4 Hz, H6), 7.73 (m, 4H, H5, H8).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 1.0 Hz, C2), 45.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.6 Hz, C1), 120.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.2 Hz, C5), 128.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 9.3 Hz, C8), 129.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.3 Hz, C7), 132.6 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.3 Hz, C6), 132.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 124.1 Hz, C3), 140.9 (m, C4).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 40.9.



**Síntesis de los dirradicales 96 y 97.** Para la síntesis de los radicales **96** y **97** se empleó una modificación de una metodología descrita en bibliografía.<sup>19</sup> Sobre una disolución de 4-amino-TEMPO (1.4 g, 8.1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.3 mL, 9.5 mmol) en THF seco (11 mL) a -78 °C, se añade gota a gota PhPCl<sub>2</sub> (0.5 mL, 3.7 mmol) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 16 horas. A continuación, se baja la temperatura a 0 °C, se añaden 1.5 equivalentes del oxidante (disolución al 33% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para **96**, S<sub>8</sub> para

<sup>19</sup> (a) Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Novak, M. A.; Speziali, N. L.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Synthesis, Crystal Structures and Magnetic Behaviour of Four Coordination Compounds Constructed with a Phosphinic amide-TEMPO Radical and [M(hfac)<sub>2</sub>] (M = Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> and Mn<sup>II</sup>). *Dalton Trans.* **2014**, 43, 14889-14901. (b) Reis, S. G.; del Águila-Sánchez, M. A.; Guedes, G. P.; Navarro, Y.; Allão-Cassaró, R. A.; Ferreira, G. B.; Calancea, S.; López-Ortiz, F.; Vaz, M. G. F. Novel P,P-diphenylphosphinic amide-TEMPO Radicals Family: Synthesis, Crystal Structures, Spectroscopic Characterization, Magnetic Properties and DFT Calculations. *Polyhedron* **2018**, 144, 166-175.

97) y se deja agitando a temperatura ambiente 1 hora para 96 y 24 horas para 97. A la mezcla resultante se añade agua, se extrae con AcOEt (3 x 10 mL) y las fases orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes se eliminan a vacío.

***N,N'*-bis(2-(((1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P*-fenil fosfonamida (96)**

**Purificación:** Cristalización en AcOEt. Cristales rojos, 53 %.

**F. Empírica:** C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P.

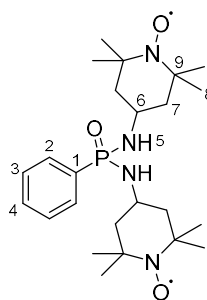
**Punto de fusión:** 226-227 °C.

**IR (KBr, v cm<sup>-1</sup>):** 3315 (m, NH), 1183 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 465.2998 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P]<sup>+</sup>: 465.2995.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.16 (sa, H8), 2.10 (sa, H7), 7.71 (sa, y H3 y H4), 8.02 (sa, H2).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.8.

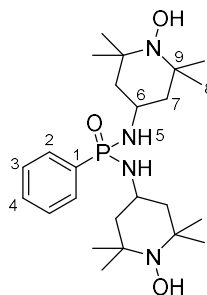


***N,N'*-bis(2-(((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P*-fenil fosfonamida**

Caracterización *in situ* tras la adición de fenilhidracina.

**RMN <sup>1</sup>H + PhNHNH<sub>2</sub>** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.15 (s, 6H, H8), 1.16 (s, 6H, H8), 1.19 (s, 6H, H8), 1.21 (s, 6H, H8), 1.43 (m, 4H, H7), 1.73 (m, 2H, H7), 1.91 (m, 2H, H7), 2.80 (m, 2H, H5), 3.48 (m, 2H, H6), 7.50 (m, 3H, H3, H4), 7.86 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H2).

**RMN <sup>31</sup>P + PhNHNH<sub>2</sub>** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 18.9.





***N,N'*-bis(2-(((1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P*-fenil tiosfosnamida (97)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido rojo, 23 %.

**F. Empírica:** C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>PS.

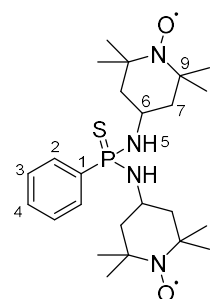
**Punto de fusión:** 221-222 °C.

**IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>):** 3326 (m, NH), 694 (s, P=S).

**HRMS (m/z):** 481.2761 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P]<sup>+</sup>: 481.2761.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.83 (sa, H8), 7.85 (sa, y H3 yH4), 8.37 (sa, H2).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 66.4.

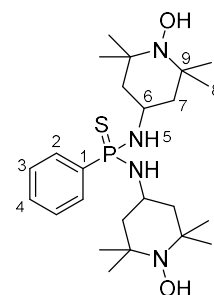


***N,N'*-bis(2-(((1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*P*-fenil tiosfosnamida**

Caracterización *in situ* tras la adición de fenilhidracina.

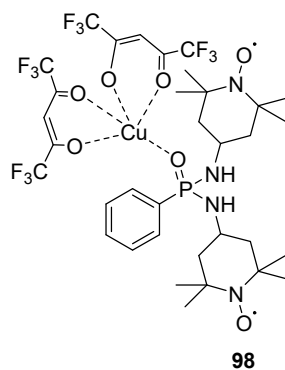
**RMN <sup>1</sup>H + PhNHNH<sub>2</sub>** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.13 (s, 6H, H8), 1.15 (s, 6H, H8), 1.18 (s, 12H, H8), 1.67 (dt, 2H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 12.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.5 Hz, H7<sub>ax</sub>), 2.00 (dt, 2H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 12.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.5 Hz, H7<sub>eq</sub>), 2.29 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.5 Hz, H5), 3.57 (m, 2H, H6), 7.50 (m, 3H, H3, H4), 8.04 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.4 Hz, H2).

**RMN <sup>31</sup>P + PhNHNH<sub>2</sub>** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 61.0.

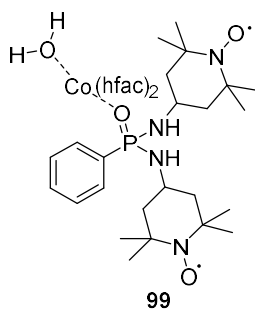


**Síntesis del complejo 98.** En un vial de fondo redondo, se añaden 10 mL de *n*-heptano y se lleva a ebullición, tras lo cual se añaden 0.064 mmol de Cu(hfac)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O y se aguarda hasta la completa disolución de la sal. Posteriormente, se añaden 0.032 mmol de **96** disueltos en la mínima cantidad de CHCl<sub>3</sub>. Tras 5 minutos, el precipitado resultante se redissuelve por adición de AcOEt a la mezcla. Al día siguiente aparecen láminas cristalinas de **98** no aptas para rayos X. Finalmente, se obtienen monocristales de **98** por redisolución de

las láminas en tolueno. Rdto: 50 %. Pf: 192-193 °C. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317 (w, NH), 1644 (s, CO), 1259 (s, CF), 1205 (s, CF), 1150 (s, P=O), 675 (m). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{CuF}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ : C, 43.34 %; H, 4.60 %; N, 5.95 %. Obtenido: C, 43.33 %; H, 4.90 %; N, 6.05 %.

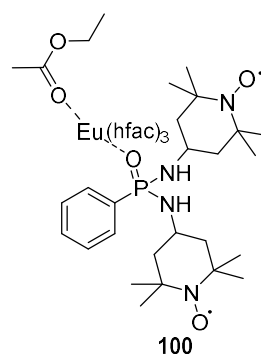


**Síntesis del complejo 99.** A una disolución de 0.032 mmol de  $\text{Co}(\text{hfac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en *n*-heptano a ebullición, se añaden 0.032 mmol de **96** disueltos en la mínima cantidad de  $\text{CHCl}_3$ . Tras 5 minutos, se añade AcOEt a la mezcla hasta la completa disolución del precipitado formado. Finalmente, tras 7 días, se obtienen monocristales de **99** por evaporación lenta de la disolución madre. Rdto: 38 %. Pf: 139-140 °C. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321 (w, NH), 1646 (s, CO), 1258 (s, CF), 1202 (s, CF), 1148 (s, P=O), 670 (m). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{CoF}_{12}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$ : C, 42.73 %; H, 4.75 %; N, 5.86 %. Obtenido: C, 37.96 %; H, 4.21 %; N, 5.02 %.

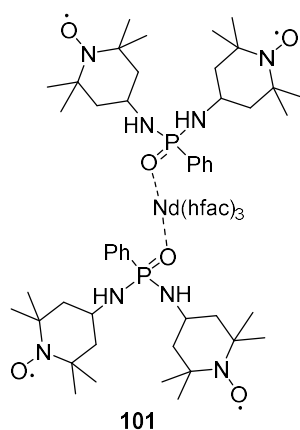


**Síntesis del complejo 100.** Sobre una disolución de 0.022 mmol de  $\text{Eu}(\text{hfac})_3$  en *n*-heptano a ebullición, se añaden 0.022 mmol de **96** disueltos en la mínima

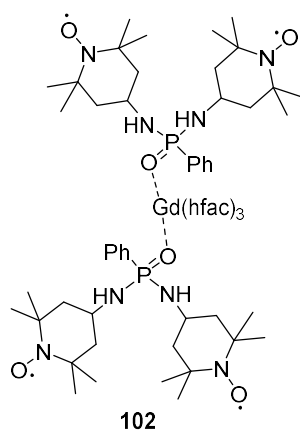
cantidad de  $\text{CHCl}_3$ . La mezcla se mantiene agitando a esa temperatura durante 5 minutos, tras lo cual aparece un precipitado. A continuación, se añade  $\text{AcOEt}$  a la mezcla hasta la completa disolución del precipitado formado. El compuesto **100** se aísla en forma de cristales naranjas tras mantener la disolución a  $7^\circ\text{C}$  durante 24 horas. *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{EuF}_{18}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{P}$ : C, 38.87 %; H, 4.17 %; N, 4.22 %. Obtenido: C, 38.71 %; H, 4.13 %; N, 4.09 %.



**Síntesis del complejo 101.** En un vial de fondo redondo, se añaden 10 mL de *n*-heptano y se lleva a ebullición, tras lo cual se añaden 0.022 mmol de  $\text{Nd}(\text{hfac})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y se aguarda hasta la completa disolución de la sal. Posteriormente, se añaden 0.022 mmol del ligando **96** disueltos en la mínima cantidad de  $\text{CHCl}_3$ . Tras 5 minutos, se añade  $\text{AcOEt}$  a la mezcla para redissolver el precipitado formado. El complejo **101** se obtiene finalmente tras 5 días por evaporación lenta de la disolución madre. Rdto: 23 %. *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{63}\text{H}_{85}\text{NdF}_{18}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{P}_2$ : C, 44.65 %; H, 5.06 %; N, 6.61 %. Obtenido: C, 43.43 %; H, 5.15 %; N, 6.35 %.

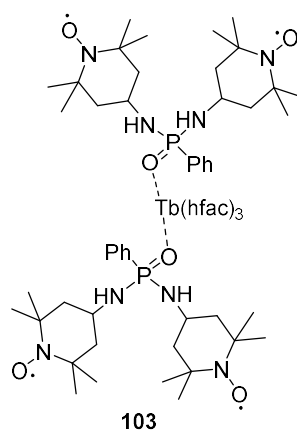


**Síntesis del complejo 102.** Sobre una disolución de 0.022 mmol de  $\text{Gd}(\text{hfac})_3$  en *n*-heptano a ebullición, se añaden 0.022 mmol del ligando **96** disueltos en  $\text{CHCl}_3$ . Al cabo de 5 minutos a 120 °C aparece un precipitado, que se redissuelve por adición de AcOEt. Tras 7 días a temperatura ambiente, se obtienen cristales naranjas de **102** por evaporación lenta de la disolución madre. *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{63}\text{H}_{85}\text{GdF}_{18}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{P}_2$ : C, 44.24 %; H, 5.19 %; N, 6.55 %. Obtenido: C, 44.64 %; H, 5.17 %; N, 6.42 %.

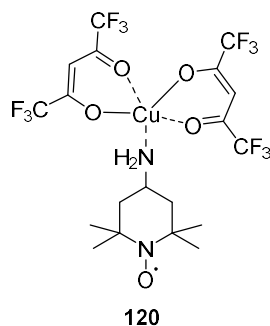


**Síntesis del complejo 103.** Se sigue la misma metodología que para la síntesis de **102**, sustituyendo  $\text{Gd}(\text{hfac})_3$  por  $\text{Tb}(\text{hfac})_3$ . Los cristales de **103** se obtienen tras 3 días por evaporación lenta de la mezcla de heptano/AcOEt. Rdto: 40 %. Pf:

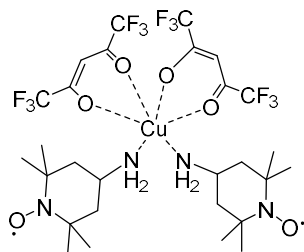
207-208 °C. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321 (w, NH), 1646 (s, CO), 1258 (s, CF), 1202 (s, CF), 1148 (s, P=O), 670 (m). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{63}\text{H}_{85}\text{TbF}_{18}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{P}_2$ : C, 44.27 %; H, 5.01 %; N, 6.56 %. Obtenido: C, 47.92 %; H, 5.37 %; N, 7.12 %.



**Síntesis de  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{ATEMPO})]$  (**120**).** Sobre una disolución de 0.053 mmol de  $\text{Cu}(\text{hfac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 10 mL de *n*-heptano a ebullición, se añaden 10 mg (0.053 mmol) de 4-amino-TEMPO disueltos en 0.1 mL de  $\text{CHCl}_3$ . La solución resultante se mantiene a 120 °C durante 5 minutos, tras lo cual se añaden 0.2 mL de AcOEt y se deja bajar a temperatura ambiente. A las 48 horas, se obtienen cristales verdes oscuros aptos para medidas de difracción de rayos X de **120**. Rdto.: 53 %. Pf: 145-146 °C. IR (ATR,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3302 (w, NH), 1646 (s, CO), 1473 (m), 1252 (s, CF), 1203 (s), 1142 (s), 797 (m), 663 (m). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{CuF}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 35.17 %; H, 3.26 %; N, 4.32 %. Obtenido: C, 35.74 %; H, 3.59 %; N, 4.23 %.

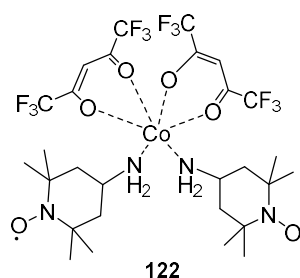


**Síntesis de [Cu(hfac)<sub>2</sub>(ATEMPO)<sub>2</sub>] (121).** 0.053 mmol de Cu(hfac)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O se añaden a 10 mL de *n*-heptano a ebullición. Cuando el complejo metálico se encuentra totalmente disuelto, se añaden sobre dicha disolución 0.106 mmol de 4-amino-TEMPO disueltos en 0.1 mL de CHCl<sub>3</sub>. La disolución se mantiene a la temperatura de ebullición del *n*-heptano durante 5 minutos, tras lo cual se adicionan 5 mL de DCM y se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Tras 3 días se obtienen cristales verdes adecuados para la difracción de rayos X. Rdto: 63 %. Pf: 130 °C. IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>): 3290 (w, NH), 1646 (s, CO), 1479 (m), 1253 (s, CF), 1199 (s), 1142 (s), 797 (w), 669 (w). *Anal. Calc.* para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>CuF<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: C, 41.00 %; H, 4.92 %; N, 6.83 %. Obtenido: C, 40.94 %; H, 5.02 %; N, 6.77 %.

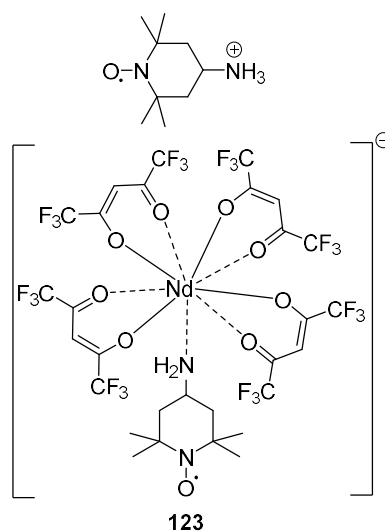


121

**Síntesis de [Co(hfac)<sub>2</sub>(ATEMPO)<sub>2</sub>] (122).** Sobre una disolución de 0.053 mmol de Co(hfac)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en 10 mL of *n*-heptano, se añaden 0.053 mmol de 4-amino-TEMPO disueltos en CHCl<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se mantiene a 120 °C durante 5 minutos y después se baja a temperatura ambiente. Tras 24 horas, se obtiene un precipitado rojo que se redisuelve en acetato de etilo. Finalmente, se obtienen cristales rojos de **123** tras mantener la disolución durante 48 horas a 7 °C. Rdto.: 67 %. Pf: > 230 °C. IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>): 3321 (w, NH), 3280 (w, NH), 1643 (m, C=O), 1495 (m), 1255 (s, CF), 1217 (s, CF), 1142 (s), 797 (w), 669 (w). *Anal. Calc.* para C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>CoF<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: C, 42.53 %; H, 5.35 %; N, 6.20 %. Obtenido: C, 41.91 %; H, 5.20 %; N, 6.08 %.

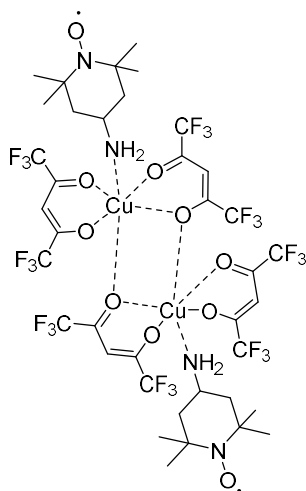


**Síntesis de [Nd(hfac)<sub>3</sub>(ATEMPO)] (123).** 0.053 mmol de ATEMPO disueltos en CHCl<sub>3</sub> se adicionan sobre una disolución de 0.053 mmol de Nd(hfac)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O en 10 mL de *n*-heptano a ebullición bajo agitación vigorosa. La mezcla resultante se deja bajar a temperatura ambiente lentamente dentro del baño de silicona y tras de 16 horas, aparecen cristales de color verde claro pertenecientes a **123**. Rdto.: 37 %. Pf: 127-128 °C. IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2991 (w), 1656 (m, C=O), 1500 (m), 1257 (s, CF), 1202 (s, CF), 1143 (s), 798 (w), 663 (w), 581 (w). *Anal. Calc.* para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>NdF<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>: C, 34.21 %; H, 3.40 %; N, 4.20 %. Obtenido: C, 30.07 %; H, 2.77 %; N, 2.81 %.



**Síntesis de [{Cu(hfac)<sub>2</sub>(ATEMPO)}<sub>2</sub>] (124).** A una disolución de 0.053 mmol de Cu(hfac)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en 10 mL de *n*-heptano a 120 °C, se añade una cantidad

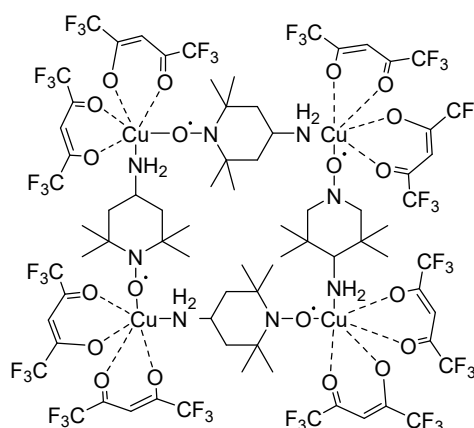
equimolar de 4-amino-TEMPO en 0.1 mL of  $\text{CHCl}_3$  bajo agitación. Después de 5 minutos, se añade 1 mL más de  $\text{CHCl}_3$ . La disolución resultante se deja bajar a temperatura ambiente y tras 24 horas, se obtuvieron cristales de color verde oscuro de **124**. Rdto.: 54 %. Pf: 129 °C. IR (ATR,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3289 (w, NH), 1654 (s, CO), 1496 (m), 1254 (s, CF), 1197 (s), 1138 (s), 795 (w), 787 (w), 664 (w). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{Cu}_2\text{F}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}$ : C, 35.17 %; H, 3.26 %; N, 4.32 %. Obtenido: C, 34.89 %; H, 3.39 %; N, 4.37 %.



**124**

**Síntesis de  $[\{\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{ATEMPO})\}_4]$  (**125**).** Sobre una disolución de 0.053 mmol de  $\text{Cu}(\text{hfac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 10 mL de *n*-heptano a ebullición, se añade un equivalente de 4-amino-TEMPO disuelto en 0.1 mL de  $\text{CHCl}_3$ . La solución resultante se mantiene a alta temperatura durante 5 minutos y después se deja bajar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se redissuelve por adición de 5 mL de DCM y tras 24 horas, se obtienen cristales verdes oscuros aptos para medidas de difracción de rayos X de **125**. Rdto.: 78 %. Pf: 142 °C. IR (ATR,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3261 (w, NH), 1646 (s, CO), 1479 (m), 1253 (s, CF), 1200 (s), 1142 (s), 798 (w), 670 (w). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{76}\text{H}_{84}\text{Cu}_4\text{F}_{48}\text{N}_8\text{O}_{20}$ : C, 35.17 %; H, 3.26 %; N, 4.32 %. Obtenido: C, 35.67 %; H, 3.53 %; N, 4.50 %.





125

**Síntesis de las azido-fosfonamidas 167a y 167b.** Para la síntesis de las azidas **167a** y **167b**, en primer lugar, fue necesaria la preparación de las fosfonamidas **172** y **179**. El compuesto **167a** se obtuvo mediante dos vías diferentes: síntesis directa mediante *orto*-litiación de **172**, en la que el compuesto se obtiene impurificado con **172** y síntesis a través del compuesto intermedio **173**. A continuación, se describe el procedimiento experimental para cada una de las vías. La síntesis de **167b** se llevó a cabo de manera directa mediante *orto*-metalación de **179**.

**Preparación de las fosfonamidas 172 y 179.** Las fosfonamidas **172** y **179** se sintetizaron empleando una metodología análoga a la síntesis de las fosfinamidas **14** y **60**, empleando como fuente de fósforo  $\text{PhPCl}_2$  y como amino  $\text{Et}_2\text{NH}$  y piperidina. Sobre una disolución de la correspondiente amina (dietilamina para **172** y piperidina para **179**, 65 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (10.4 mL, 73.6 mmol) en THF (120 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , se añade gota a gota  $\text{PhPCl}_2$  (4 mL, 29.6 mmol) y se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se baja a  $0^\circ\text{C}$  y se añaden lentamente 5 mL (44 mmol) de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . La disolución resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente una hora. Posteriormente, se añade agua, se extrae con  $\text{AcOEt}$  (3 x 30 mL), se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y

se evaporan los disolventes a vacío. Los datos de RMN de los compuestos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>20</sup>

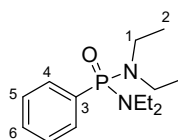
---

***N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-fenil fosfonamida (172)**

---

Aceite incoloro, 96 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 3.09 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H1), 7.44 (m, 3H, H5-H6), 7.78 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H4).



**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 28.8.

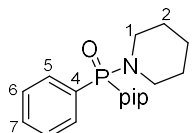
---

**1,1'-(fenilfosfinilideno)bis-piperidina (179)**

---

Aceite incoloro, 89 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (m, 12H, H2, H3), 3.01 (m, 8H, H1), 7.42 (m, 3H, H6, H7), 7.74 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 11.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H5).



**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 26.6.

**Síntesis de 173, 167b y síntesis directa de la fosfonamida 167a.** Sobre una disolución de la fosfonamida correspondiente (172 para 173 y 167a, y 179 para 167b, 6 mmol) en THF (16 mL) a -78 °C, se añade lentamente una disolución de *sec*-BuLi (9.5 mL de una disolución 1.3 M en ciclohexano, 13.2 mmol). Tras 90 minutos de metalación, se añaden 13.2 mmol del correspondiente electrófilo (diyodoetano para 173 y TsN<sub>3</sub> para 167a y 167b) y se deja agitando una hora a -78 °C y 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade lentamente agua al crudo de reacción, que se extrae con AcOEt (3 x 20 mL), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y los disolventes se eliminan en un rotavapor. Los

---

<sup>20</sup> (a) Stankevič, M.; Włodarczyk, A.; Nieckarz, D. The Reactivity of Arylphosphorus Acid Amides under Birch Reduction Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4351-4371. (b) Valero, M.; Burhop, A.; Jess, K.; Weck, R.; Tamm, M.; Atzrodt, J.; Derdau, V. Evaluation of a P,N-Ligated Iridium(I) Catalyst in Hydrogen Isotope Exchange Reactions of Aryl and Heteroaryl Compounds. *J Label Compd. Radiopharm.* **2018**, 61, 380-385.

productos se purifican por cromatografía en columna, aunque mediante este método **167a** queda contaminado con un 16 % de **172**.

***N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-(2-iodofenil)-fosfonamida (**173**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hex 4:1. Aceite amarillo claro, 78 %.

**F. Empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>2</sub>OP.

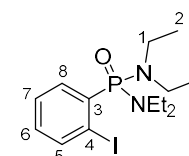
**IR (película sólida, v cm<sup>-1</sup>):** 1013 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 395.0745 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub>OP]<sup>+</sup>: 395.0744.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.13 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H2), 3.14 (m, 8H, H1), 7.08 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7, <sup>5</sup>J<sub>PH</sub> 1.5 Hz, H6), 7.38 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz, H7), 7.57 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H8), 8.04 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 3.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz, H5).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C2), 39.19 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.9 Hz, C1), 100.71 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.7 Hz, C4), 127.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.4 Hz, C7), 131.87 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C6), 134.08 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 9.2 Hz, C8), 136.47 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 159.9 Hz, C3), 142.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.9 Hz, C5).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 40.9.



***N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-(2-azidofenil)-fosfonamida (**167b**)**

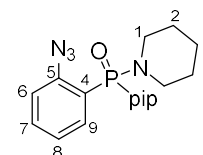
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Aceite marrón claro, 72 %.

**F. Empírica:** C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>OP.

**IR (película sólida, v cm<sup>-1</sup>):** 2123 (s, N<sub>3</sub>), 1027 (s, NP=O).

**HRMS (m/z):** 334.1797 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 334.1797.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50 (m, 12H, H2, H3), 3.04 (m, 8H, H1), 7.15 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.1 Hz, H8), 7.18 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.1 Hz, H6), 7.50 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0, <sup>5</sup>J<sub>PH</sub> 0.8 Hz, H7), 7.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0, H9).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.79 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  0.9 Hz, C3), 26.30 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  5.1 Hz, C2), 45.40 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  2.8 Hz, C1), 118.80 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.8 Hz, C6), 123.46 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  149.1 Hz, C4), 124.63 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.0 Hz, C8), 132.61 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.4 Hz, C7), 135.85 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  6.8 Hz, C9), 141.85 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.2 Hz, C5).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 23.5.

**Síntesis de la fosfonamida 167a a partir de 173.** A una disolución de **173** (0.5 g, 1.27 mmol) en DMSO, se añaden de manera consecutiva  $\text{NaN}_3$  (165 mg, 2.54 mmol) y  $\text{CuBr}$  (10 mol%, 18.7 mg, 0.13 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C y se mantiene en agitación durante 4 horas. A continuación, se añade agua, se extrae el crudo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 15 mL), se lava con salmuera y las fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y los disolventes se evaporan en un rotavapor.

***N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-(2-azidofenil)-fosfonamida (167a)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:  $\text{AcOEt}$ .

Aceite marrón claro, 57 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OP}$ .

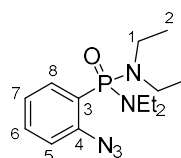
**IR (película sólida,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 2126 (s,  $\text{N}_3$ ), 1021 (s,  $\text{P=O}$ ).

**HRMS (m/z):** 310.1794 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OP}]^+$ : 310.1797.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.02 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Hz, H2), 3.11 (m, 8H, H1), 7.19 (m, 2H, H5 y H7), 7.50 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Hz, H6), 7.86 (dd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  13.3,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Hz, H8).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.57 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.6 Hz, C2), 38.51 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.2 Hz, C1), 118.68 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.5 Hz, C5), 124.30 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.3 Hz, C3), 124.39 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.2 Hz, C7), 132.46 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.4 Hz, C6), 135.51 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.1 Hz, C8), 141.78 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.3 Hz, C4).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 26.2.



**Síntesis de la azido-tiofosfonamida 167c.** Para la síntesis de **167c**, en primer lugar fue necesaria la preparación de la tiofosfonamida **183**, que se realizó de manera análoga a **172**, sustituyendo en la etapa de oxidación  $\text{H}_2\text{O}_2$  por azufre

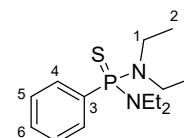
elemental. Los espectros de RMN del compuesto coinciden con los descritos en bibliografía para él.<sup>21</sup> La siguiente etapa consiste en el tratamiento de una disolución de **183** (250 mg, 0.88 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (10 mL) con <sup>n</sup>BuLi (0.61 mL de una disolución 1.6 M en hexano) a temperatura ambiente durante 5.5 horas para generar el anión C<sub>orto</sub>.<sup>21</sup> A continuación, la disolución se baja a -40 °C y se añade lentamente TsN<sub>3</sub> (0.14 mL, 0.92 mmol). La mezcla resultante se deja subir lentamente a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 16 horas. Después se añade agua, se extrae 3 x 15 mL con AcOEt, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se eliminan los disolventes a vacío.

#### ***N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-fenil tiofosfonamida (**183**)**

Aceite amarillo claro, 85 %.

RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.04 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 3.13 (m, 8H, H1), 7.42 (m, 3H, H5, H6), 7.93 (m, 2H, H4).

RMN <sup>31</sup>P (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 78.2.



#### ***N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-(2-azidofenil)-tiofosfonamida (**167c**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt:hex 5:95. Aceite marrón claro, 19 %.

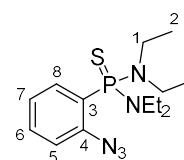
**F. Empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>PS.

**IR (película sólida, v cm<sup>-1</sup>):** 2126 (s, N<sub>3</sub>), 703 (m, P=S).

**HRMS (m/z):** 326.1563 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>PS]<sup>+</sup>: 326.1568.

RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.09 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Hz, H2), 3.19 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Hz, H1), 7.18 (m, 2H, H5 y H7), 7.47 (m, 1H, H6), 7.89 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 15.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H8).

RMN <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 3.0 Hz, C2), 39.80 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.0 Hz, C1), 119.49 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.9 Hz, C5), 124.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.8 Hz, C7), 126.81 (d,



<sup>21</sup> Kilpin, K. J.; Henderson, W.; Nicholson, B. K. Cycloaurated Triphenylphosphine-sulfide and -selenide. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1855-1864.

$^1J_{PC}$  121.0 Hz, C3), 132.34 (d,  $^4J_{PC}$  2.6 Hz, C6), 134.75 (d,  $^2J_{PC}$  9.7 Hz, C8), 141.41 (d,  $^2J_{PC}$  3.6 Hz, C4).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 74.1.

**Síntesis de la azido-fosfinamida 167d.** La preparación de la azida **167d** se llevó a cabo empleando una metodología de *orto*-metalación dirigida desarrollada por el grupo sobre la fosfinamida **185**.<sup>22</sup> Sobre una disolución de diisopropilamina (5.5 mL, 39.1 mmol) y trietilamina (13.5 mL, 97 mmol) en tolueno seco (80 mL, se añade lentamente una disolución de  $Ph_2PCl$  (7.15 mL, 40 mmol). La disolución se mantiene a reflujo durante 3 horas. A continuación, se elimina el tolueno, se añade THF, se baja a  $-30\text{ }^\circ C$  y se añaden 1.5 equivalentes de  $H_2O_2$ . La mezcla se deja subir a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual se vierte sobre agua, se extrae con DCM (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se eliminan los disolventes en el rotavapor. El producto **185** se obtuvo tras una etapa de purificación mediante cromatografía en columna con un rendimiento del 68 %. Posteriormente, sobre una disolución de **185** (300 mg, 1.02 mmol) en THF seco (3 mL) a  $-78\text{ }^\circ C$ , se añade lentamente  $tBuLi$  (0.9 mL de una disolución 1.4 M en hexano, 1.224 mmol). La mezcla se mantiene a esa temperatura durante 2 horas, tras lo cual se añade  $TsN_3$  (188  $\mu L$ , 1.224 mmol) y se agita a  $-78\text{ }^\circ C$  2 horas adicionales. Por último, se añade agua, y el crudo se extrae con  $AcOEt$  (3 x 20 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se eliminan los disolventes a vacío.

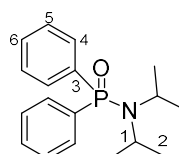
---

#### ***P*-fenil-*N,N*-diisopropil-*P*-fenilfosfinamida (185)**

---

Sólido blanco, 68 %.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (d, 12H,  $^3J_{HH}$  6.8 Hz, H2), 3.48 (dsep, 2H,  $^3J_{PH}$  16.0,  $^3J_{HH}$  6.8 Hz, H1), 7.47 (m, 6H, H5, H6), 7.86 (m, 4H, H4).



---

<sup>22</sup> Fernandez, I.; Oña-Burgos, P.; Ruiz-Gómez, G.; Bled, C.; Garcia-Granda, S.; López-Ortiz, F. Phosphinamide-Directed Ortho Metalations: Application to the Desymmetrization of the Diphenylphosphoryl Group. *Synlett* **2007**, 611-614.

RMN  $^{31}\text{P}$  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 30.6.

***P*-(2-azidofenil)-*N,N*-diisopropil-*P*-fenilfosfinamida (167d)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:Et<sub>2</sub>O 9:1. Cristal incoloro, 56 %.

**Punto de fusión:** 144-145 °C.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>OP.

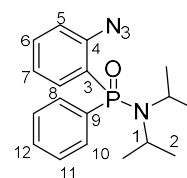
**IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 2133 (s, N<sub>3</sub>), 2093 (s, N<sub>3</sub>), 1208 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 343.1689 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OP]<sup>+</sup>: 343.1688.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.26 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.6 Hz, H2), 1.27 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.6 Hz, H2), 3.53 (dsep, 2H,  $^3J_{\text{PH}}$  16.1,  $^3J_{\text{HH}}$  6.6 Hz, H1), 7.25 (m, 2H, H5 y H7), 7.46 (m, 3H, H11 y H12), 7.56 (ddt,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7,  $^5J_{\text{PH}}$  1.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H6), 7.81 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{PH}}$  12.8,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7,  $^4J_{\text{HH}}$  1.5 Hz, H10), 8.07 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  13.2,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H8).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 23.0 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.2 Hz, C2), 23.5 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.0 Hz, C2), 47.2 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.0 Hz, C1), 119.0 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  7.7 Hz, C5), 124.6 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.3 Hz, C7), 127.7 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  118.0 Hz, C3), 128.1 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  13.1 Hz, C11), 131.2 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  3.0 Hz, C6), 131.6 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  10.3 Hz, C10), 133.0 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.0 Hz, C12), 134.9 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  128.6 Hz, C9), 135.5 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.1 Hz, C8), 142.0 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.3 Hz, C4).

**RMN- $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 29.4.



**Síntesis de la azida 167e.** Para la síntesis del compuesto **167e** se siguió una ruta sintética descrita previamente.<sup>23</sup> Sobre una disolución de 1,2-dinitrobenceno (0.4 g, 2.4 mmol) en DMF (0.8 mL) a -5 °C, se añade difenilfosfinito (0.8 mL, 3.6 mmol). La disolución se agita a esa temperatura durante 2 horas y a temperatura ambiente toda la noche, tras lo cual se recupera el precipitado formado correspondiente a **190** mediante filtración. A continuación, el compuesto **190**

<sup>23</sup> Cadogan, J. I. G.; Sears, D. J.; Smith, D. M. The Reactivity of Organophosphorus Compounds. Part XXV. Displacement of Activated Aromatic Nitro-Groups by Tervalent Phosphorus Reagents. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 1314-1318.

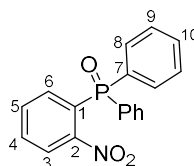
(157 mg, 0.49 mmol) se disuelve en etanol (2 mL) y agua (2 mL) y se añaden 2 gotas de HCl concentrado y 118 mg de limaduras de hierro. La disolución se lleva a reflujo durante 24 horas, tras lo cual se filtra en caliente por celita y se deja bajar a temperatura ambiente. El precipitado formado de **191** se aísla mediante filtración. La última etapa de la síntesis consiste en el tratamiento de una disolución de **191** (70 mg, 0.24 mmol), en 0.5 mL de agua y 0.5 de AcOH a -5 °C con otra previamente enfriada a 0 °C de NaNO<sub>2</sub> (25 mg, 0.36 mmol) en 0.1 mL de agua. La mezcla se agita durante una hora a -5 °C y después se añade sobre ella otra disolución previamente enfriada de NaN<sub>3</sub> (23.4 mg, 0.36 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.1 mmol). La disolución se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, tras lo cual se neutraliza con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrae con DCM, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se eliminan los disolventes en el rotavapor.

#### Óxido de (2-azidofenil)difenilfosfina (190)

Sólido blanco, 48 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.50 (ddd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 3.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz), 7.59 (m, 2H), 7.74 (m, 6H), 8.00 (m, 1H), 8.16 (m, 1H).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 30.6.

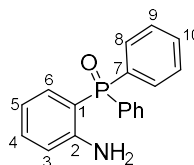


#### Óxido de (2-aminofenil)difenilfosfina (191)

Sólido rosa, 74 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.34 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.70 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.59 (m, 10H).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 36.1.



#### *N,N,N',N'*-tetraetil-*P*-(2-azidofenil)-tiofosfonamida (167e)

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OP.



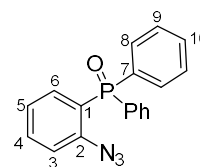
**IR (película sólida,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 2134, 2103 (s,  $\text{N}_3$ ), 1179 (m,  $\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS (m/z):** 320.0923 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OP}]^+$ : 320.0953.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.24 (m, 2H, H3, H5), 7.53 (m, 8H, H4, H6, H8, H9), 7.72 (dd, 4H,  $^3J_{\text{PH}}$  11.9,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Hz, H7).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 119.06 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  7.2 Hz, C3), 123.09 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  100.1 Hz, C1), 124.70 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.1 Hz, C5), 128.47 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.5 Hz, C9), 131.89 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.6 Hz, C8), 131.91 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.7 Hz, C10), 132.18 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  107.4 Hz, C7), 133.83 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.2 Hz, C4), 135.18 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  8.4 Hz, C6), 142.84 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.6 Hz, C2).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 28.5.



**Síntesis de la azida 167f.** La preparación del compuesto **167f** se realizó de acuerdo con un procedimiento bibliográfico.<sup>24</sup> Una disolución de (*R*)-1-feniletilamina (7.9 mL, 61 mmol) y trietilamina (19.5 mL, 140 mmol) en tolueno seco (100 mL) se enfría a 0 °C y a continuación se añade sobre ella clorodifenilfosfina (10 mL, 56 mmol). La mezcla se agita media hora a temperatura, tras lo cual se vuelve a enfriar a 0 °C y se añade  $\text{N}_3\text{CO}_2\text{Me}$  (5.2 mL, 62 mmol). Pasada una hora la reacción es completa y se vierte sobre agua, se extrae con DCM (3 x 20 mL), las fases orgánicas secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se eliminan los disolventes a vacío. A continuación, el crudo se precipita en  $\text{Et}_2\text{O}$ , obteniendo el compuesto **194** puro.

Para la siguiente etapa se disuelve **194** (0.4 mmol) en THF (5 mL), se baja a -90 °C y se añade sobre dicha disolución  $t\text{BuLi}$  (0.7 mL de una disolución 1.7 M en ciclohexano, 1.12 mmol). Tras 15 horas de metalación, se adiciona  $\text{TsN}_3$  (1.12 mmol) a -90 °C, se agita 3 horas a esa temperatura, y por último se añade metanol para finalizar la reacción. El compuesto se extrae con  $\text{AcOEt}$  (3 x 15 mL), se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminan los disolventes en

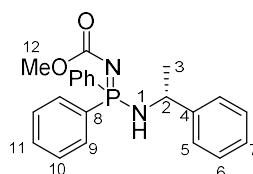
<sup>24</sup> Casimiro, M.; Rocés, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Directed Ortho-Lithiation of Aminophosphazenes: An Efficient Route to the Stereoselective Synthesis of P-Chiral Compounds. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2378-2381.

un rotavapor. El producto final se purifica mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:1)

**Metil(difenil{[(*R*)-1-feniletil]amino}fosforanilideno) carbamato (194)**

Sólido blanco, 84 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.45 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H3), 3.57 (s, 3H, H12), 3.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.6, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 3.0 Hz, H1), 4.22 (ddc, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.6, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 3.1 Hz, H2), 7.29 (m, 11H, HAr), 7.84 (m, 4H, H9).

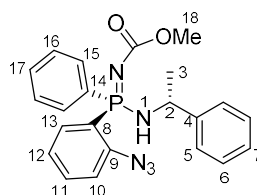


**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 25.8.

**Metil((*S<sub>p</sub>*)-(2-azidofenil)(fenil)((*R*)-1-feniletil)amino) fosforanilideno)carbamato (167f)**

Sólido marrón claro, 30 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.57 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.9 Hz, H3), 3.58 (s, 3H, H18), 3.85 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.6, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 6.9 Hz, H1), 4.45 (ddc, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.1 y 6.7, H2), 6.91 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 5.6 Hz, H10), 7.1-7.6 (m, 10H, H-Ar), 7.82 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H15), 8.18 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H13).



**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.0.

**Síntesis de la azida 167g.** El compuesto **167g** se preparó siguiendo una metodología ya empleada por Majumdar y colaboradores.<sup>25</sup> Sobre una disolución de ácido 2-aminosulfónico (11.67 g, 66.8 mmol) en agua (45 mL) y ácido sulfúrico (15 mL) a 0 °C, se añade lentamente una disolución previamente enfriada de NaNO<sub>2</sub> (6 g, 86.8 mmol) en agua (30 mL). La mezcla se mantiene en

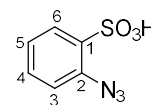
<sup>25</sup> Majumdar, K. C.; Ganai, S.; Sinha, B. An One-pot Approach to the Synthesis of Triazolobenzothiadiazepine 1,1-Dioxide Derivatives by Basic Alumina-supported Azide-alkyne [3+2] Cycloaddition. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7806-7811.

agitación 30 minutos y a continuación se añade sobre ella otra disolución previamente enfriada de  $\text{NaN}_3$  (8.68 g, 133.6 mmol) en agua fría gota a gota durante dos horas. Después de este tiempo la mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 16 horas, tras lo cual se filtra y el filtrado se mete en la nevera 7 horas, donde se forman cristales de **167g** que se aíslan mediante filtración y se secan a vacío. Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido coinciden con los descritos en bibliografía para **167g**.<sup>25</sup>

#### Ácido 2-azidofenilsulfónico (167g)

Cristales transparentes, 96 %.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7.21 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, H4), 7.36 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, H3), 7.54 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H5), 7.95 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1, Hz, H6).



**Síntesis de la azida 167h.** La azido-carboxamida **167h** se sintetizó de manera similar a las azidas fosforadas **167a-d**. Sobre una disolución de  $\text{NH}^i\text{Pr}$  (1.4 mL, 17.2 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.75 mL, 19.8 mmol) a 0 °C, se añade lentamente una disolución de cloruro de benzoilo (2 mL, 17.2 mmol) en 1 mL de THF. La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente 2.5 horas, tras lo cual se filtra para eliminar el sólido formado y se evaporan los disolventes a vacío, dando lugar al compuesto **204**.<sup>26</sup>

Para la siguiente etapa, la amida **204** (489 mg, 3 mmol) se disuelve en THF (60 mL). La disolución se baja a -78 °C, se añaden gota a gota 3.7 mL de  $^t\text{BuLi}$  (3.7 mL de una disolución 1.4 M en ciclohexano, 6.6 mmol) y se deja agitando a baja temperatura 1 hora. A continuación, se añade  $\text{TsN}_3$  (0.55 mL, 3.6 mmol) y la disolución se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 20 minutos, tras lo cual se añade agua, se extrae el compuesto con DCM (2 x 15 mL), se secan las fases orgánicas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se eliminan los disolventes en un rotavapor. El

<sup>26</sup> Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. Contra-Friedel–Crafts *tert*-Butylation of Substituted Aromatic Rings *via* Directed Metallation and Sulfonylation. *Chem. Commun.* **2006**, 1393-1394.

compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (mezcla de eluyentes AcOEt:hex 1:9).

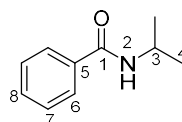
---

### ***N*-isopropilbenzamida (204)**

---

Sólido blanco, 100 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.27 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Hz, H4), 4.30 (m, 1H, H3), 6.02 (as, 1H, H2), 7.47 (m, 3H, H7, H8), 7.77 (d, 2H, H6).



---

### **2-azido-*N*-isopropilbenzamida (167h)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:9. Sólido pardo, 78 %.

**Punto de fusión:** descompone antes de fundir.

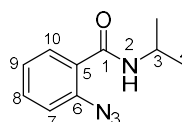
**F. Empírica:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 3326 (m, NH), 2137, 2098 (s, N<sub>3</sub>), 1630 (s, C=O).

**HRMS (m/z):** 205.1089 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O]<sup>+</sup>: 205.1089.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Hz, H4), 4.30 (sept, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Hz, H3), 7.23 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2 Hz, H9), 7.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9 Hz, H7), 7.51 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H8), 8.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H10).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.82 (s, C4), 42.02 (s, C3), 118.35 (s, C7), 125.19 (s, C9), 125.51 (s, C6), 132.11 (s, C8), 132.18 (s, C10), 136.83 (s, C5), 163.70 (s, C1).



**Síntesis de la azida 167i.** El compuesto **167i** se preparó mediante diazotación del ácido antranílico **208**.<sup>27</sup> Sobre una suspensión de **208** (2 g, 14.6 mmol) en H<sub>2</sub>O/HCl (10 mL/ 5mL) a -5 °C, se añade lentamente una disolución de NaNO<sub>2</sub> (1.2 g, 17.5 mmol) en 5 mL de agua. Tras una hora a baja temperatura, se añade

---

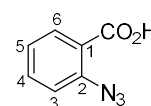
<sup>27</sup> Selvaraju, M.; Sun, C. M. One-Pot Synthesis of Triazoloquinazolinones *via* Copper-Catalyzed Tandem Click and Intramolecular C-H Amidation. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1329-1336.

otra disolución previamente enfriada de  $\text{NaN}_3$  (1.13 g, 17.5 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) durante 90 minutos., tras lo cual se deja agitando a temperatura ambiente 16 horas. El sólido formado durante este tiempo se aísla mediante filtración. Los datos espectroscópicos obtenidos coinciden con los descritos en la bibliografía para el compuesto.<sup>27</sup>

#### Ácido 2-azidobenzoico (167i)

Sólido pardo, 94 %.

RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7.26 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Hz, H5), 7.35 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0 Hz, H3), 7.61 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Hz, H4), 7.90 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Hz, H6).



**Síntesis de la azida 167j.** Para la síntesis de **167j** se empleó una litiación dirigida a la posición orto de (*R*)-*N,N*-dimetil-1-feniletan-1-amina **210**<sup>28</sup> seguida de transferencia del grupo azida de la tosilazida. Sobre una disolución de **210** (440  $\mu\text{l}$ , 1.34 mmol) en pentano (6 mL) a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , se añade lentamente *t*-BuLi (2 mL de una disolución 1.5 M en hexano, 1.74 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente 15 horas. Después se añade  $\text{Et}_2\text{O}$  seco, se vuelve a bajar a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y se añade lentamente  $\text{TsN}_3$ . Tras 24 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade agua, se extrae con DCM (3 x 15 mL), las fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminan los disolventes a vacío. El compuesto **167j** se obtiene finalmente mediante purificación en cromatografía en columna.

#### (*R*)-1-(2-azidophenyl)-*N,N*-dimethylethan-1-amine (167j)

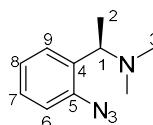
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:Et<sub>2</sub>O 1:2. Aceite pardo, 41 %.

<sup>28</sup> van Koten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H. Polynuclear Aryl-copper Species and Neutral Aryl-cuprates with a Chiral-CH(Me)NMe<sub>2</sub> Ortho Substituent. *Tetrahedron* **1989**, 45, 569-578.

**F. Empírica:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>.

**IR (película sólida, v cm<sup>-1</sup>):** 2115 (s, N<sub>3</sub>).

**HRMS (m/z):** 191.1295 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 191.1297.



**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.28 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H2), 2.21 (s, 6H, H3), 3.66 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H1), 7.12 (m, 2H, H6, H8), 7.27 (dt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H7), 7.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 19.55 (s, C2), 43.27 (s, C3), 58.75 (s, C1), 118.02 (s, C9), 124.83 (s, C6), 127.87 (s, C8), 128.26 (s, C7), 135.87 (s, C4), 137.44 (s, C5).

**Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 168, 175 y 176.**

Sobre una disolución de la azida **167a** (49.5 mg, 0.16 mmol) en DMF (0.5 mL), se añaden NaL-asc (15.8 mg, 0.08 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1 mg, 0.004 mmol) y el alquino correspondiente (0.088 mmol). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en la Tabla 5.4 bajo atmósfera de aire. A continuación, se añade agua sobre la mezcla de reacción, que se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se eliminan los disolventes en un rotavapor. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna. En algunos casos fue necesaria una etapa extra de purificación por precipitación en DCM/hexano.

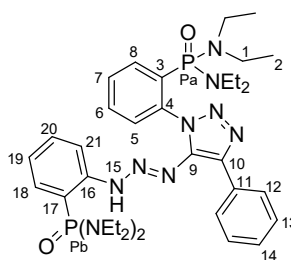
***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168a)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido amarillo, 71 %.

**F. Empírica:** C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 154-155 °C.

**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1442 (m, N=N), 1017 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



**HRMS (m/z):** 721.4015 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 721.3979.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 1.04 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2'), 3.00 (m, 16H, H1), 6.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.3 Hz, H21), 6.91 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.2 Hz, H19), 7.06 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Hz, H20), 7.35 (m, 3H, H7, H14, H18), 7.43 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H13), 7.64 (m, 2H, H5, H6), 7.92 (m, 1H, H8), 8.24 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H12), 13.04 (s, 1H, H15).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.9 Hz, C2), 13.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.9 Hz, C2'), 38.20 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.2 Hz, C1), 38.54 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.2 Hz, C1'), 114.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.6 Hz, C21), 115.38 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 151.3 Hz, C17), 121.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.1 Hz, C19), 127.39 (s, C14), 127.70 (s, C12), 128.20 (s, C13), 128.42 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.7 Hz, C5), 129.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.5 Hz, C7), 131.18 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 151.9 Hz, C3), 131.28 (s, C11), 131.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.1 Hz, C18), 131.93 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 1.0 Hz, C20), 132.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C6), 133.87 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.9 Hz, C8), 138.62 (s, C10), 141.94 (s, C9), 142.17 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.0 Hz, C4), 144.53 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.2 Hz, C16).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 24.61 (Pa), 31.28 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(diethylamino)fosforil)fenil)-4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168b)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

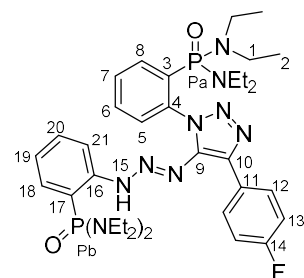
AcOEt:hex 1:1. Después precipitación en DCM/hex.

Sólido amarillo, 67 %.

**F. Empírica:** C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 165-166 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1445 (m, N=N), 1248 (s, CF), 1021 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



**HRMS (m/z):** 761.3751 (MNa)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 761.3704.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.95 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 1.03 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2'), 3.00 (m, 16H, H1), 6.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.4 Hz, H21), 6.92 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz, H19), 7.06 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1

Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, H20), 7.11 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HF}}$  8.8 Hz, H13), 7.32 (m, 3H, H7, H14, H18), 7.37 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5,  $^4J_{\text{PH}}$  4.5,  $^4J_{\text{HH}}$  1.9 Hz, H7), 7.64 (m, 2H, H5, H6), 7.88 (m, 1H, H8), 8.23 (dd, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.8,  $^4J_{\text{FH}}$  5.7 Hz, H12), 13.06 (s, 1H, H15).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.41 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  3.0 Hz, C2), 13.62 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  3.0 Hz, C2'), 38.15 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1), 38.55 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1'), 114.52 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.7 Hz, C21), 115.12 (d,  $^2J_{\text{FC}}$  21.3 Hz, C13), 115.50 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  155.2 Hz, C17), 121.72 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.9 Hz, C19), 127.47 (d,  $^4J_{\text{FC}}$  3.2 Hz, C11), 128.39 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.4 Hz, C5), 129.31 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.4 Hz, C7), 129.38 (d,  $^3J_{\text{FC}}$  8.2 Hz, C12), 131.28 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  149.1 Hz, C3), 131.86 (s, C6), 131.88 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.6 Hz, C18), 131.93 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.7 Hz, C20), 133.84 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.7 Hz, C8), 137.92 (s, C10), 141.71 (s, C9), 142.22 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.8 Hz, C4), 144.58 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  6.4 Hz, C16), 162.41 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  246.6 Hz, C14).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.52 (Pa), 31.30 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(3,5-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168c)**

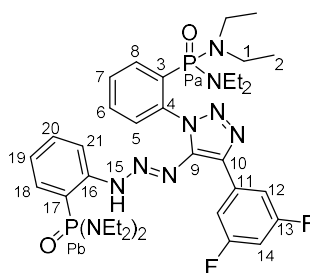
**Purificación:** Cromatografía en columna.

Eluyente: AcOEt:hex 1:1 a 4:1. Sólido amarillo, 59 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_2\text{P}_2$ .

**Punto de fusión:** 174-175 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1442 (m, N=N), 1244 (s, CF), 1017 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).



**HRMS (m/z):** 757.3885 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_2\text{P}_2]^+$ : 757.3791.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Hz, H2), 1.04 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Hz, H2'), 3.00 (m, 16H, H1), 6.15 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2,  $^4J_{\text{PH}}$  5.5 Hz, H21), 6.73 (ddt, 1H,  $^3J_{\text{FH}}$  8.9,  $^4J_{\text{HH}}$  2.0 Hz, H14), 6.95 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{PH}}$  2.5,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, H19), 7.07 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2 Hz, H20), 7.34 (m, 1H, H7), 7.38 (m, 1H, H18), 7.65 (m, 2H, H5, H6), 7.85 (m, 3H, H8, H12), 13.12 (s, 1H, H15).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.36 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  3.0 Hz, C2), 13.65 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  3.0 Hz, C2'), 38.07 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.6 Hz, C1), 38.59 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.6 Hz, C1'), 102.45 (t,  $^2J_{\text{FC}}$  26.7 Hz, C14), 110.21 (t,  $^2J_{\text{FC}}$  26.7 Hz, C12), 114.72 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.4 Hz, C21), 116.04 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.3 Hz, C17), 122.13 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.0 Hz, C19), 128.57 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.3 Hz, C5), 129.28 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.1 Hz, C7), 131.30 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  151.1 Hz, C3), 131.96 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.0 Hz C6), 131.98 (m, C18), 132.01 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.0 Hz, C20), 133.72 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.8 Hz, C8), 134.45 (t,  $^3J_{\text{FC}}$  9.4 Hz, C11), 136.40 (t,  $^4J_{\text{FC}}$  3.4 Hz, C10), 142.05 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.0 Hz, C4), 142.55 (s, C9), 144.24 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.7 Hz, C16), 162.87 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  246.0 Hz, C13), 163.04 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  246.0 Hz, C13').

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.39 (Pa), 31.10 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168d)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Después precipitación en DCM/hex. Sólido amarillo, 63 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_{10}\text{O}_3\text{P}_2$ .

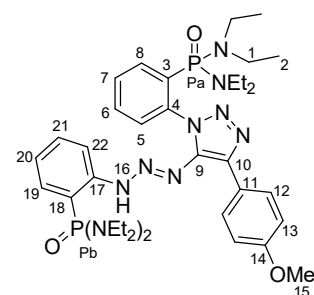
**Punto de fusión:** 155-156 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1443 (m, N=N), 1015 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS (m/z):** 751.4121 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_{10}\text{O}_3\text{P}_2]^+$ : 751.4085.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2), 1.04 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2'), 3.04 (m, 16H, H1), 3.87 (s, 3H, H15), 6.16 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.1,  $^4J_{\text{PH}}$  5.3 Hz, H22), 6.91 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{PH}}$  2.7,  $^4J_{\text{HH}}$  1.0 Hz, H20), 6.98 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.8 Hz, H13), 7.06 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Hz, H21), 7.34 (m, 2H, H7, H19), 7.63 (m, 2H, H5, H6), 7.90 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  11.6,  $^3J_{\text{HH}}$  6.8,  $^4J_{\text{HH}}$  1.9, H8), 8.18 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  8.8 Hz, H12), 12.98 (s, 1H, H16).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.48 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2), 13.64 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2'), 38.24 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.7 Hz, C1), 38.55 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.7 Hz, C1'), 55.25 (s, C15), 113.73 (s, C13), 114.61 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  10.0 Hz, C22), 115.32 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.6 Hz, C18), 121.48 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.5 Hz, C20), 123.98 (s, C11), 128.31 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.1 Hz,



C5), 129.02 (s, C12), 129.39 (d,  $^3J_{PC}$  8.1 Hz, C7), 131.25 (d,  $^1J_{PC}$  150.8 Hz, C3), 131.87 (d,  $^4J_{PC}$  2.2 Hz C6), 131.98 (d,  $^2J_{PC}$  5.8 Hz C19), 131.99 (d,  $^4J_{PC}$  2.2 Hz, C21), 133.91 (d,  $^2J_{PC}$  5.9 Hz, C8), 138.76 (s, C10), 141.22 (s, C9), 142.25 (d,  $^2J_{PC}$  3.8 Hz, C4), 144.66 (d,  $^2J_{PC}$  6.6 Hz, C17), 159.18 (s, C14).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 24.61 (Pa), 31.31 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(2-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168e)**

**Purificación:** Cromatografía en columna.

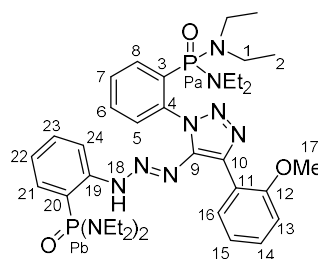
Eluyente: AcOEt. Sólido amarillo, 29 %.

**F. Empírica:**  $C_{37}H_{56}N_{10}O_3P_2$ .

**Punto de fusión:** 160-161 °C.

**IR (ATR,  $v\text{ cm}^{-1}$ ):** 1020 (s,  $(NR_2)_2P=O$ ).

**HRMS ( $m/z$ ):** 773.3934 ( $MH^+$ ), calculado para  $[C_{37}H_{56}N_{10}O_3P_2Na]^+$ : 773.3904.



**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (m, 24H, H2), 3.04 (m, 16H, H1), 3.69 (s, 3H, H17), 6.62 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.3,  $^4J_{PH}$  5.4 Hz, H24), 6.90 (m, 1H, H22), 6.92 (d, 1H,  $^3J_{HH}$  8.2 Hz, H13), 7.06 (ddd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.5,  $^4J_{HH}$  0.9 Hz, H15), 7.11 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.2 Hz, H23), 7.30 (ddd, 1H,  $^3J_{PH}$  13.2,  $^3J_{HH}$  7.9,  $^4J_{HH}$  1.7, H21), 7.40 (m, 2H, H7, H14), 7.60 (m, 2H, H5, H6), 7.69 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.5,  $^4J_{HH}$  1.8, H16), 7.98 (m, 1H, H8), 12.81 (s, 1H, H18).

**RMN  $^{13}C$**  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 13.60 (d,  $^3J_{PC}$  2.6 Hz, C2), 13.62 (d,  $^3J_{PC}$  2.6 Hz, C2'), 38.41 (d,  $^2J_{PC}$  4.7 Hz, C1), 38.50 (d,  $^2J_{PC}$  4.7 Hz, C1'), 55.31 (s, C17), 110.52 (s, C13), 114.91 (d,  $^1J_{PC}$  150.6 Hz, C20), 114.93 (d,  $^3J_{PC}$  9.3 Hz, C24), 120.57 (s, C15), 121.45 (s, C11), 121.55 (d,  $^3J_{PC}$  12.3 Hz, C22), 129.08 (s, C14), 129.09 (d,  $^3J_{PC}$  11.3 Hz, C5), 130.12 (d,  $^3J_{PC}$  8.4 Hz, C7), 131.41 (d,  $^4J_{PC}$  2.4 Hz, C6), 131.75 (d,  $^2J_{PC}$  6.6 Hz C21), 131.89 (d,  $^1J_{PC}$  149.2 Hz, C3), 131.98 (s, C16), 132.35 (d,  $^4J_{PC}$  2.4 Hz, C23), 132.51 (s, C10), 134.53 (d,  $^2J_{PC}$  6.0 Hz, C8), 139.21 (d,  $^2J_{PC}$  3.6 Hz, C4), 144.18 (s, C9), 144.84 (d,  $^2J_{PC}$  6.2 Hz, C19), 157.05 (s, C12).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 25.01 (Pa), 31.39 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(3,5-bis(trifluoro)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168f)**

**Purificación:** Cromatografía en columna.

Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido amarillo, 57 %.

**F. Empírica:** C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>F<sub>6</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 151-152 °C.

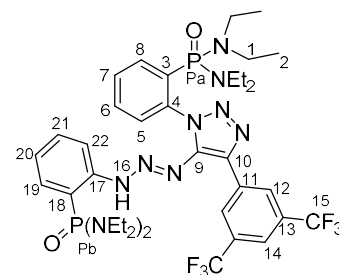
**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1444 (m, N=N), 1278, 1166, 1132 (s, CF<sub>3</sub>), 1018 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 879.3630 (MNa)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>P<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 879.3546.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.97 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 1.04 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2'), 3.07 (m, 16H, H1), 6.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.2 Hz, H22), 6.97 (dddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 3.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H20), 7.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, H21), 7.35 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.3 Hz, H19), 7.40 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.9, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 4.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.1 Hz, H7), 7.66 (m, 2H, H5, H6), 7.79 (s, 1H, H14), 7.87 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 11.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.1 Hz, H8), 8.72 (s, 2H, H12), 13.17 (s, 1H, H16).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.1 Hz, C2), 13.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.1 Hz, C2'), 38.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.6 Hz, C1), 38.55 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.6 Hz, C1'), 114.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.5 Hz, C22), 116.41 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.9 Hz, C18), 120.60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 3.8, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 2.9 Hz, C14), 122.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Hz, C20), 123.60 (d, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> 272.6 Hz, C15), 127.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 3.5 Hz, C12), 128.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.9 Hz, C5), 129.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.8 Hz, C7), 131.33 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> 33.2 Hz, C13), 131.50 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 151.0 Hz, C3), 131.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.3 Hz, C6), 132.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.2 Hz, C19), 132.06 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C21), 133.57 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.6 Hz, C8), 133.64 (s, C10), 135.14 (s, C11), 141.48 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.0 Hz, C4), 143.14 (s, C9), 144.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.0 Hz, C17).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 24.39 (Pa), 30.93 (Pb).



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168g)**

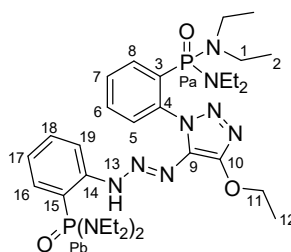
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt:hex 4:1 a AcOEt. Sólido amarillo, 47 %.

**F. Empírica:** C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 125-126 °C.

**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1442 (m, N=N), 1020 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



**HRMS (m/z):** 711.3781 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>55</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 711.3748.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.00 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H2), 1.02 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H2'), 1.51 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H12), 3.05 (m, 16H, H1), 4.57 (q, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H11), 6.95 (m, 1H, H19), 7.32 (m, 2H, H5, H6), 7.35 (m, 2H, H16, H18), 7.56 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.4 Hz, H7), 7.59 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.4 Hz, H17), 7.84 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.8 Hz, H8), 12.71 (s, 1H, H13).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.9 Hz, C2), 13.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.9 Hz, C2'), 15.19 (s, C12), 38.22 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.3 Hz, C1), 38.51 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.3 Hz, C1'), 66.1 (s, C11), 114.65 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.6 Hz, C15), 114.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.9 Hz, C19), 121.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.8 Hz, C17), 128.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.4 Hz, C5), 129.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.8 Hz, C7), 131.27 (s, C9), 131.41 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C18), 131.60 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.5 Hz, C3), 131.80 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.4 Hz, C16), 132.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C6), 133.61 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.9 Hz, C8), 140.35 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.9 Hz, C4), 145.36 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.3 Hz, C14), 150.11 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 24.48 (Pa), 31.52 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168h)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:Et<sub>2</sub>O 85:15 a 1:1. Sólido amarillo, 42 %.

**F. Empírica:** C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 123-124 °C.

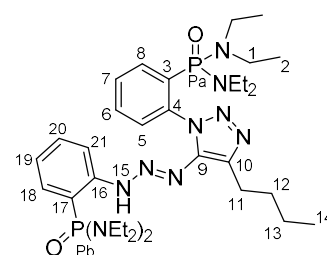
**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1442 (m, N=N), 1015 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 701.4290 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 701.4292.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.01 (m, 27H, H2, H14), 1.50 (sext, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4 Hz, H13), 1.83 (m, 2H, H12), 2.87-3.14 (m, 18H, H1, H11), 6.98 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0 Hz, H21), 7.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.1 Hz, H19), 7.33 (m, 2H, H7, H20), 7.35 (m, 1H, H18), 7.57 (m, 2H, H5, H6), 7.85 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.2 Hz, H8), 12.85 (s, 1H, H15).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C2), 13.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C2'), 13.98 (s, C14), 22.79 (s, C13), 26.03 (s, C11), 30.86 (s, C12), 38.26 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C1), 38.54 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C1'), 114.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.9 Hz, C19), 115.11 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.8 Hz, C17), 121.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Hz, C21), 128.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.2 Hz, C5), 129.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.5 Hz, C7), 131.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C6), 131.53 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 151.0 Hz, C3), 131.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.4 Hz, C18), 132.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C20), 133.74 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.9 Hz, C8), 137.47 (s, C10), 140.22 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.8 Hz, C4), 143.07 (s, C9), 145.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.3 Hz, C16).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 24.76 (Pa), 31.40 (Pb).



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(diethylamino)fosforil)fenil)-4-trimetilsilil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168i)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1 a 4:1. Sólido amarillo, 52 %.

**F. Empírica:** C<sub>33</sub>H<sub>58</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Si.

**Punto de fusión:** 137-138 °C.

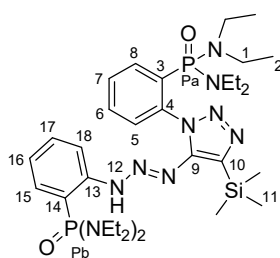
**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1443 (m, N=N), 1020 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS (m/z):** 717.4062 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{P}_2\text{Si}]^+$ : 717.4061.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.42 (s, 9H, H11), 0.98 (t, 12H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  7.0 Hz, H2), 1.03 (t, 12H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2'), 3.03 (m, 16H, H1), 7.00 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  7.7, <sup>4</sup> $J_{\text{PH}}$  2.4, <sup>4</sup> $J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, H16), 7.12 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  8.1, <sup>4</sup> $J_{\text{PH}}$  5.1 Hz, H20), 7.27 (m, 2H, H7, H17), 7.37 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J_{\text{PH}}$  13.0, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  7.7, <sup>4</sup> $J_{\text{HH}}$  1.5 Hz, H15), 7.57 (m, 2H, H5, H6), 7.85 (m, 1H, H8), 12.88 (s, 1H, H12).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: -0.88 (s, C11), 13.53 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2), 13.66 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2'), 38.34 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1), 38.57 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}$  4.5 Hz, C1'), 115.11 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}$  9.0 Hz, C18), 115.70 (d, <sup>1</sup> $J_{\text{PC}}$  151.4 Hz, C14), 121.89 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}$  12.2 Hz, C16), 128.72 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}$  11.7 Hz, C5), 129.77 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}$  8.8 Hz, C7), 131.41 (d, <sup>1</sup> $J_{\text{PC}}$  150.4 Hz, C3), 131.50 (d, <sup>4</sup> $J_{\text{PC}}$  2.2 Hz, C6), 132.06 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}$  6.3 Hz, C15), 132.41 (d, <sup>4</sup> $J_{\text{PC}}$  2.1 Hz, C17), 134.34 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}$  6.1 Hz, C8), 135.90 (s, C19), 140.05 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}$  6.2 Hz, C4), 144.50 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}$  6.2 Hz, C13), 152.00 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 25.01 (Pa), 31.32 (Pb).



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P-(E)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-metoxicarbonil-1H-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida* (168j)**

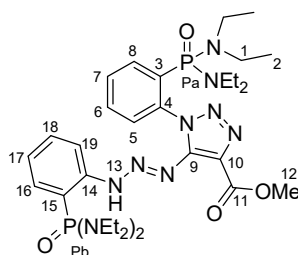
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1 a AcOEt. Sólido amarillo, 67 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{P}_2$ .

**Punto de fusión:** 146-147 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1725 (s, OC=O), 1437 (m, N=N), 1022 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS (m/z):** 703.3727 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{P}_2]^+$ : 703.3721.



**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Hz, H2), 1.00 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Hz, H2'), 3.01 (m, 16H, H1), 3.93 (s, 3H, H12), 7.02 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.3,  $^4J_{\text{PH}}$  2.2,  $^4J_{\text{HH}}$  1.8 Hz, H19), 7.26 (m, 2H, H17, H18), 7.35 (m, 2H, H7, H16), 7.60 (m, 2H, H5, H6), 7.79 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  11.9,  $^3J_{\text{HH}}$  6.8,  $^4J_{\text{HH}}$  2.1 Hz, H8), 13.31 (s, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.20 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2), 13.59 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2'), 38.06 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.3 Hz, C1), 38.53 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1'), 51.84 (s, C11), 115.87 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.3 Hz, C19), 116.20 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  149.8 Hz, C15), 121.79 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.7 Hz, C17), 129.26 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  10.8 Hz, C5), 129.69 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.9 Hz, C7), 131.47 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  149.0 Hz, C3), 131.70 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  1.9 Hz, C6), 131.75 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.2 Hz, C16), 132.52 (s, C9), 132.60 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.3 Hz, C18), 133.41 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.4 Hz, C8), 139.77 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.0 Hz, C4), 144.25 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  6.4 Hz, C14), 148.43 (s, C10), 161.77 (s, C11).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.11 (Pa), 31.15 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-ferrocenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168k)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt:hex 4:1. Sólido rojo, 68 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{P}_2$ .

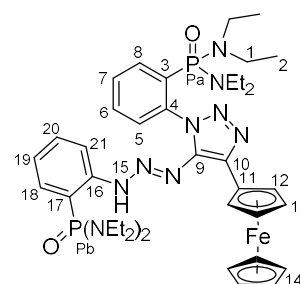
**Punto de fusión:** 173-174 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1444 (m, N=N), 1022 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS ( $m/z$ ):** 828.3570 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para

$[\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{P}_2]^+$ : 828.3571.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2), 1.05 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2'), 2.98 (m, 16H, H1), 4.19 (s, 5H, H14), 4.32 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H13), 5.15 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H12), 6.22 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8,  $^4J_{\text{PH}}$  5.1 Hz, H21), 6.91 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{PH}}$  2.5,  $^4J_{\text{HH}}$  0.9 Hz, H19), 7.07 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^5J_{\text{PH}}$  1.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.4 Hz, H20), 7.33 (m, 2H, H7, H18), 7.63 (m, 2H, H5, H6), 7.92 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  9.3,  $^3J_{\text{HH}}$  6.9,  $^4J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H8), 13.01 (s, 1H, H15).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.53 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2), 13.65 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2'), 38.32 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.1 Hz, C1), 38.53 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.1 Hz, C1'), 68.05 (s, C12), 68.72 (s, C13), 69.67 (s, C14), 75.44 (s, C11), 114.40 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.8 Hz, C21), 115.04 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  151.0 Hz, C17), 121.30 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.5 Hz, C19), 128.25 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  10.8 Hz, C5), 129.45 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.6 Hz, C7), 131.39 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.8 Hz, C3), 131.81 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.1 Hz, C6), 131.96 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.4 Hz, C18), 132.00 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  1.9 Hz, C20), 133.91 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.8 Hz, C8), 139.74 (s, C10), 140.48 (s, C9), 142.26 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.9 Hz, C4), 144.78 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  6.4 Hz, C16).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.82 (Pa), 31.51 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(3-etinil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (168I)**

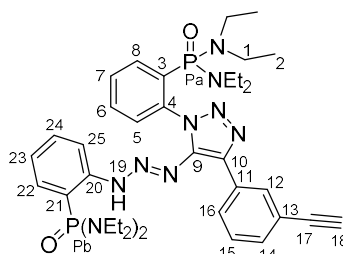
**Purificación:** Cromatografía en columna.

Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Después precipitación en DCM/Et<sub>2</sub>O. Sólido amarillo, 59 %.

**F. Empírica:** C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 168-169 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 2105 (w, C≡C-H), 1443 (m, N=N), 1024 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



**HRMS (m/z):** 745.3976 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 745.3979.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Hz, H2), 1.03 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Hz, H2'), 3.06 (m, 17H, H1, H18), 6.30 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0,  $^4J_{\text{PH}}$  5.7 Hz, H25), 6.94 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{PH}}$  2.6 Hz, H23), 7.10 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0 Hz, H24), 7.35 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  13.1,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7,  $^4J_{\text{HH}}$  1.2 Hz, H22), 7.38 (m, 2H, H5, H6), 7.44 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Hz, H14), 7.64 (m, 2H, H7, H15), 7.89 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  12.2,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2,  $^4J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H8), 8.22 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7,  $^4J_{\text{HH}}$  1.5 Hz, H16), 8.33 (s, 1H, H12), 13.03 (s, 1H, H19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.42 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.5 Hz, C2), 13.65 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.5 Hz, C2'), 38.15 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1), 38.54 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1'), 76.78 (s, C18), 83.96 (s, C17), 114.83 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.4 Hz, C25), 115.64 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.0 Hz, C21), 121.82 (s, C13), 121.87 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.4 Hz, C23), 128.32 (s, C14), 128.55 (d,  $^3J_{\text{PC}}$



10.2 Hz, C5), 128.56 (s, C16), 129.45 (d,  $^3J_{PC}$  9.2 Hz, C7), 131.07 (s, C15), 131.30 (s, C12), 131.44 (d,  $^1J_{PC}$  151.3 Hz, C3), 131.53 (s, C11), 131.91 (d,  $^2J_{PC}$  5.7 Hz, C22), 131.95 (d,  $^4J_{PC}$  3.3 Hz, C6), 132.14 (d,  $^4J_{PC}$  2.2 Hz, C24), 133.78 (d,  $^2J_{PC}$  5.9 Hz, C8), 137.20 (s, C10), 141.82 (d,  $^2J_{PC}$  3.9 Hz, C4), 142.37 (s, C9), 144.44 (d,  $^2J_{PC}$  6.4 Hz, C20).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 24.66 (Pa), 31.20 (Pb).

---

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175a)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 7 %.

**F. Empírica:**  $C_{22}H_{30}N_5OP$ .

**Punto de fusión:** 127-128 °C.

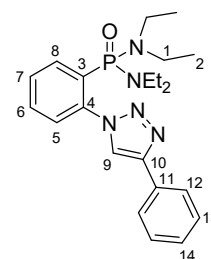
**IR (ATR,  $v\text{ cm}^{-1}$ ):** 1447 (m, N=N), 1018 (s,  $(NR_2)_2P=O$ ).

**HRMS ( $m/z$ ):** 412.2267 ( $MH^+$ ), calculado para  $[C_{22}H_{31}N_5OP]^+$ : 745.3979.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.01 (t, 12H,  $^3J_{HH}$  7.2 Hz, H2), 3.00 (dq, 8H,  $^3J_{PH}$  10.7,  $^3J_{HH}$  7.2 Hz, H1), 7.34 (ddd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.5,  $^4J_{HH}$  1.4,  $^4J_{HH}$  1.2 Hz, H14), 7.44 (ddd, 2H,  $^3J_{HH}$  7.5,  $^3J_{HH}$  7.2,  $^4J_{HH}$  1.4 Hz, H13), 7.34 (dddd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.8,  $^3J_{HH}$  7.0,  $^4J_{PH}$  1.9,  $^4J_{HH}$  1.4 Hz, H7), 7.71 (m, 3H, H5, H6, H7), 7.97 (dd, 2H,  $^3J_{HH}$  7.2,  $^4J_{HH}$  1.2 Hz, H12), 9.32 (s, 1H, H9).

**RMN  $^{13}C$**  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 14.15 (d,  $^3J_{PC}$  2.2 Hz, C2), 39.50 (d,  $^2J_{PC}$  5.0 Hz, C1), 125.13 (s, C9), 125.82 (s, C12), 127.37 (d,  $^1J_{PC}$  149.3 Hz, C3), 127.93 (s, C14), 128.53 (d,  $^3J_{PC}$  9.0 Hz, C5), 128.76 (s, C13), 129.06 (d,  $^3J_{PC}$  12.3 Hz, C7), 130.66 (s, C11), 132.67 (d,  $^4J_{PC}$  2.7 Hz, C6), 133.31 (d,  $^2J_{PC}$  8.3 Hz, C8), 140.18 (d,  $^2J_{PC}$  3.9 Hz, C4), 146.76 (s, C10).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 27.80.




---

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175b)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido blanco, 11 %.

**F. Empírica:** C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 98-99 °C.

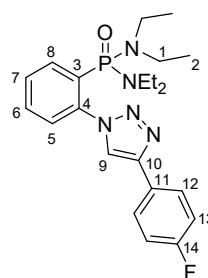
**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1447 (m, N=N), 1216 (s, CF), 1024 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 430.2165 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 430.2167.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.00 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H2), 3.00 (m, 8H, H1), 7.12 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> 8.8 Hz, H13), 7.52-7.77 (m, 4H, H5, H6, H7, H8), 7.93 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.8, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub> 5.4 Hz, H12), 9.26 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C2), 39.48 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.9 Hz, C1), 115.75 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> 21.9 Hz, C13), 124.94 (s, C9), 126.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> 3.3 Hz, C11), 127.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 8.1 Hz, C12), 127.57 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 148.7 Hz, C3), 128.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.3 Hz, C5), 129.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.4 Hz, C7), 132.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.4 Hz, C6), 133.32 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.0 Hz, C8), 140.09 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.9 Hz, C4), 145.86 (s, C10), 162.57 (d, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> 246.7 Hz, C14).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 27.82.



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(3,5-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175c)**

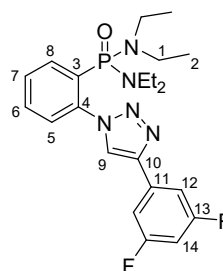
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido blanco, 2 %.

**F. Empírica:** C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 87-88 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1461 (m, N=N), 1211, 1186 (s, CF), 1019 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 448.2078 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 448.2073.



**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.01 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Hz, H2), 3.00 (m, 8H, H1), 6.78 (dd, 1H,  $^3J_{\text{FH}}$  8.8 Hz, H14), 7.50 (dd, 1H,  $^3J_{\text{FH}}$  7.3 Hz, H12), 7.61 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0,  $^4J_{\text{HH}}$  2.0 Hz, H7), 7.70 (m, 3H, H5, H6, H8), 9.30 (s, 1H, H9).  
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 14.13 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.2 Hz, C2), 39.47 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.0 Hz, C1), 103.17 (dd,  $^2J_{\text{FC}}$  25.9 Hz, C14), 108.56 (d,  $^2J_{\text{CF}}$  27.0 Hz, C12), 125.54 (s, C9), 127.61 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  149.8 Hz, C3), 128.56 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.7 Hz, C5), 129.35 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  13.1 Hz, C7), 132.68 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.4 Hz, C6), 133.33 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.9 Hz, C8), 133.86 (s, C11), 139.86 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.0 Hz, C4), 144.80 (s, C10), 163.35 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  247.8 Hz, C13), 163.40 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  247.4 Hz, C13').

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 27.63.

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175d)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 10 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{P}$ .

**Punto de fusión:** 98-99 °C.

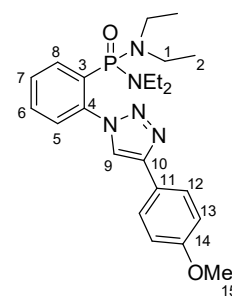
**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1447 (m, N=N), 1018 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS ( $m/z$ ):** 442.2372 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{P}]^+$ : 442.2379.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.01 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2), 3.00 (m, 8H, H1), 3.87 (s, 3H, H15), 6.97 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.4 Hz, H13), 7.57 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Hz, H7), 7.71 (m, 3H, H5, H6, H14), 7.89 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.4 Hz, H12), 9.22 (s, 1H, H9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 14.15 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.0 Hz, C2), 36.48 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.0 Hz, C1), 55.32 (s, C15), 114.19 (s, C13), 123.30 (s, C11), 124.37 (s, C9), 127.13 (s, C12), 127.37 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  148.5 Hz, C3), 128.51 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  7.8 Hz, C5), 129.05 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.7 Hz, C7), 132.66 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.0 Hz, C6), 133.33 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.8 Hz, C8), 140.26 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.7 Hz, C4), 146.62 (s, C10), 159.69 (s, C14).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 27.85.



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(2-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175e)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt. Sólido blanco, 2 %.

**F. Empírica:** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>P.

**Punto de fusión:** 92-93 °C.

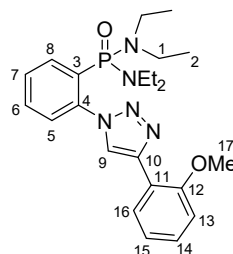
**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1449 (m, N=N), 1023 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 442.2372 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>P]<sup>+</sup>: 442.2373.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.01 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H2), 3.01 (m, 8H, H1), 3.97 (s, 3H, H17), 6.99 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.5 Hz, H13), 7.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H15), 7.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H14), 7.58 (m, 1H, H7), 7.71 (m, 3H, H5, H6, H8), 8.37 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H16), 9.25 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C2), 39.24 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.1 Hz, C1), 55.43 (s, C17), 110.68 (s, C13), 119.65 (s, C11), 120.72 (s, C15), 127.7 (s, C16), 127.92 (s, C9), 128.05 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 149.8 Hz, C3), 128.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.1 Hz, C5), 128.72 (s, C14), 128.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Hz, C7), 132.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.3 Hz, C6), 133.42 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.2 Hz, C8), 140.40 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.7 Hz, C4), 142.46 (s, C10), 155.92 (s, C14).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 27.37.



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175f)**

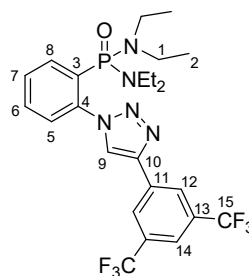
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido blanco, 8 %.

**F. Empírica:** C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 129-130 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1453 (m, N=N), 1277 (s, CF<sub>3</sub>), 1017 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 548.2014 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 548.2012.



**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.02 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 3.01 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 8.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H1), 7.62 (m, 1H, H7), 7.71 (m, 3H, H5, H6, H8), 7.84 (s, 1H, H14), 8.41 (s, 2H, H12), 9.29 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.1 Hz, C2), 39.40 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.7 Hz, C1), 121.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 4.3 Hz, C14), 123.29 (d, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> 272.3 Hz, C15), 125.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 2.9 Hz, C12), 126.20 (s, C9), 128.11 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 149.7 Hz, C3), 128.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.6 Hz, C5), 129.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.8 Hz, C7), 131.76 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> 33.3 Hz, C13), 132.61 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> 33.2 Hz, C13'), 132.62 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C6), 133.95 (s, C11), 133.31 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.2 Hz, C8), 139.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.4 Hz, C4), 143.97 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 27.39.

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175g)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1 a AcOEt. Sólido blanco, 3 %.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>P.

**Punto de fusión:** 79-81 °C.

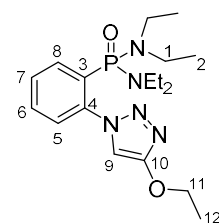
**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1448 (m, N=N), 1016 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 380.2215 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>P]<sup>+</sup>: 380.2211.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.03 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H2), 1.43 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H12), 3.02 (m, 8H, H1), 4.27 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H11), 7.55 (m, 1H, H7), 7.65 (m, 3H, H5, H6, H8), 8.39 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C2), 14.86 (s, C12), 39.35 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.9 Hz, C1), 66.67 (s, C11), 111.28 (s, C9), 127.55 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 149.9 Hz, C3), 128.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.4 Hz, C5), 128.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.4 Hz, C7), 132.50 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.5 Hz, C6), 133.26 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.0 Hz, C8), 140.71 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.8 Hz, C4), 160.33 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 27.58.



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175h)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:Et<sub>2</sub>O 85:15. Sólido blanco, 7 %.

**F. Empírica:** C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 75-76 °C.

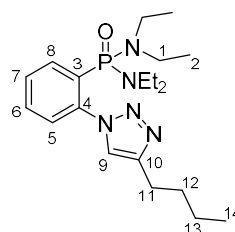
**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1446 (m, N=N), 1019 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 392.2579 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 392.2576.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.97 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H14), 1.02 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H2), 1.43 (tq, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H13), 1.74 (tt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H12), 2.78 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H11), 2.98 (dq, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H1), 7.53 (m, 1H, H7), 7.65 (m, 3H, H5, H6, H8), 8.67 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.82 (s, C14), 14.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C2), 22.47 (s, C13), 25.39 (s, C11), 31.50 (s, C12), 39.43 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.2 Hz, C1), 126.04 (s, C9), 127.47 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.1 Hz, C3), 128.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.3 Hz, C5), 128.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.4 Hz, C7), 132.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C6), 133.21 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.2 Hz, C8), 140.53 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.0 Hz, C4), 147.21 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 27.77.



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-trimetilsilil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175i)**

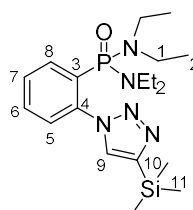
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido blanco, 12 %.

**F. Empírica:** C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>OPSi.

**Punto de fusión:** 100-101 °C.

**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1445 (m, N=N), 1026 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 408.2346 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>OPSi]<sup>+</sup>: 408.2343.



**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.38 (s, 9H, H11), 1.01 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Hz, H2), 2.98 (m, 8H, H1), 7.54 (m, 1H, H7), 7.63 (m, 3H, H5, H6, H8), 8.88 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -1.07 (s, C11), 14.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C2), 39.48 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.9 Hz, C1), 127.49 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.4 Hz, C3), 128.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.4 Hz, C5), 128.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.4 Hz, C7), 132.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.4 Hz, C6), 133.23 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.2 Hz, C8), 134.31 (s, C9), 140.26 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.0 Hz, C4), 145.07 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 27.82.

---

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-metoxicarbonil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175j)**

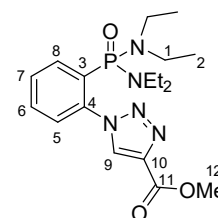
---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 3 %.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P.

**Punto de fusión:** 90-92 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1742 (s, C=O), 1437 (m, N=N), 1020 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



**HRMS (m/z):** 394.2008 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P]<sup>+</sup>: 394.2006.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.02 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H2), 3.00 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 9.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8 Hz, H1), 3.96 (s, 3H, H11), 7.67 (m, 4H, H5, H6, H7, H8), 9.29 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.5 Hz, C2), 39.23 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C1), 52.06 (s, C11), 128.56 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.9 Hz, C3), 128.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.5 Hz, C5), 129.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.2 Hz, C7), 132.44 (s, C9), 132.48 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.7 Hz, C6), 133.32 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.9 Hz, C8), 138.81 (s, C10), 139.48 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.7 Hz, C4), 161.22 (s, C11).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 27.78.

---

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-ferrocenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175k)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido rojo, 11 %.

**F. Empírica:** C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FeN<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 103-104 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1444 (m, N=N), 1022 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

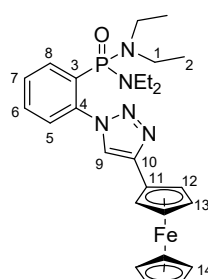
**HRMS (m/z):** 519.1851 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FeN<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 519.1857.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.04 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>

7.2 Hz, H2), 3.02 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Hz, H1), 4.13 (s, 5H, C14), 4.31 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H13), 4.82 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H12), 7.56 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H7), 7.71 (m, 3H, H5, H6, H8), 8.94 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.4 Hz, C2), 39.49 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.9 Hz, C1), 66.81 (s, C12), 68.50 (s, C13), 69.51 (s, C14), 75.70 (s, C11), 124.31 (s, C9), 127.32 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 152.3 Hz, C3), 128.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.4 Hz, C5), 128.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.3 Hz, C7), 132.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C6), 133.29 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.3 Hz, C8), 140.26 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.1 Hz, C4), 145.66 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 27.85.



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(3-*et*inil)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (175I)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 7 %.

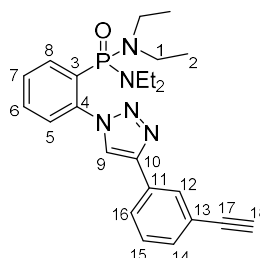
**F. Empírica:** C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 99-101 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1474 (m, N=N), 1024 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 436.2265 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 436.2261.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.00 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 2.96 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz H1), 3.11 (s, 1H, H18), 7.40 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H15), 7.45 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz, H14), 7.59 (dddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7,





$^4J_{\text{PH}}$  2.3,  $^4J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H7), 7.71 (m, 3H, H5, H6, H8), 7.96 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.5,  $^4J_{\text{HH}}$  1.3 Hz, H7), 8.11 (t, 1H,  $^4J_{\text{HH}}$  1.5 Hz, H12), 9.29 (s, 1H, H9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 14.14 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.1 Hz, C2), 39.48 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.9 Hz, C1), 77.27 (s, C17), 83.37 (s, C18), 122.69 (s, C13), 125.39 (s, C9), 126.18 (s, C16), 127.41 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.3 Hz, C3), 128.59 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.6 Hz, C5), 128.83 (s, C15), 129.22 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.5 Hz, C7), 129.33 (s, C12), 130.87 (s, C11), 131.56 (s, C14), 132.68 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.5 Hz, C6), 133.32 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  8.2 Hz, C8), 140.04 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.8 Hz, C4), 145.78 (s, C10).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 27.76.

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(2-metoxi)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)amino)fenil)fosfonamida (176e)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt:hex 4:1. Aceite amarillo claro, 33 %.

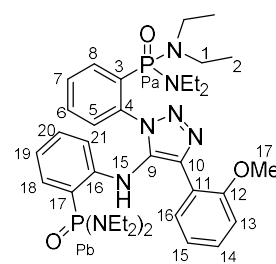
**F. Empírica:**  $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_3\text{P}_2$ .

**IR (película sólida,  $\text{v cm}^{-1}$ ):** 3260 (w, NH), 1208 (s, C-O), 1020 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS ( $m/z$ ):** 723.4022 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_2\text{P}_2]^+$ : 723.4023.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.94 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2), 1.06 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Hz, H2), 3.06 (m, 16H, H1), 3.69 (s, 3H, H17), 6.53 (tdd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2,  $^4J_{\text{PH}}$  2.7,  $^4J_{\text{HH}}$  1.2 Hz, H21), 6.83 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.4,  $^4J_{\text{HH}}$  0.9 Hz, H13), 6.94 (td, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, H15), 7.02 (m, 1H, H20), 7.11 (m 1H, H19), 7.12 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{PH}}$  13.5,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H18), 7.26 (m, 1H, H14), 7.46 (m, 2H, H5, H7), 7.54 (m, 1H, H6), 7.70 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.7 Hz, H16), 7.75 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  12.6,  $^3J_{\text{HH}}$  7.3,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H8), 9.37 (s, 1H, H15).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.37 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.8 Hz, C2), 13.59 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  2.9 Hz, C2), 38.24 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.5 Hz, C1), 38.42 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Hz, C1), 55.37 (s, C17), 110.39 (s, C13), 112.66 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  153.0 Hz, C17), 115.68 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.5 Hz, C19), 117.02 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.2 Hz, C21), 120.21 (s, C11), 120.27 (s, C15), 128.42 (d,  $^3J_{\text{PC}}$



11.6 Hz, C5), 128.74 (d,  $^3J_{PC}$  8.7 Hz, C7), 129.19 (s, C14), 130.91 (d,  $^1J_{PC}$  150.9 Hz, C3), 131.03 (d,  $^4J_{PC}$  2.3 Hz, C6), 131.09 (s, C16), 131.43 (d,  $^2J_{PC}$  6.8 Hz, C18), 132.26 (d,  $^4J_{PC}$  2.4 Hz, C20), 133.91 (d,  $^2J_{PC}$  6.0 Hz, C8), 134.57 (s, C9), 137.52 (s, C10), 139.19 (d,  $^2J_{PC}$  4.0 Hz, C4), 149.33 (d,  $^2J_{PC}$  7.0 Hz, C16), 156.95 (s, C12).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 25.46 (Pa), 33.29 (Pb).

**Síntesis de 177 y 178.** Se empleó el mismo procedimiento que para la síntesis de los triaceni-triazoles **168**, adicionando 4 equivalentes de la azida **167a** (83.5 mg, 0.27 mmol) en lugar de 2 y 1 mL de DMF.

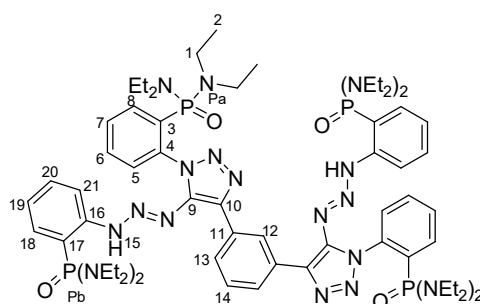
***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-((*E*)-3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-5-((*E*)-3-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)triac-1-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (177)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1 a AcOEt:MeOH 98:2. Sólido amarillo, 28 %.

**F. Empírica:**  $C_{66}H_{102}N_{20}O_4P_4$ .

**Punto de fusión:** 125-126 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 3396 (w, NH), 1443 (s, N=N), 1018 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



**HRMS (m/z):** 1363.7394 (M)<sup>+</sup>, calculado para  $[C_{66}H_{103}N_{20}O_4P_4]^+$ : 1363.7416.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (m, 48H, H2), 3.05 (m, 36H, H1), 6.50 (dd, 2H,  $^3J_{HH}$  8.2,  $^4J_{PH}$  5.8 Hz, H21), 6.91 (dd, 2H,  $^3J_{HH}$  7.3 Hz, H19), 7.12 (dd, 2H,  $^3J_{HH}$  7.3 Hz, H20), 7.33 (m, 4H, H18, H5), 7.48 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  7.9 Hz, H14), 7.62 (m, 4H, H6, H7), 7.98 (dd, 2H,  $^3J_{PH}$  10.8,  $^3J_{HH}$  7.0 Hz, H8), 8.10 (d, 2H,  $^3J_{HH}$  7.9 Hz, H13), 8.91 (s, 1H, H12), 12.93 (s, 2H, H15).

**RMN  $^{13}C$**  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 13.62 (m, C2), 38.47 (m, C1), 115.15 (d,  $^3J_{PC}$  9.9 Hz, C21), 115.33 (d,  $^1J_{PC}$  151.0 Hz, C16), 121.69 (d,  $^3J_{PC}$  11.8 Hz, C19), 127.33 (s, C12), 127.98 (s, C13), 128.25 (s, C14), 128.53 (d,  $^3J_{PC}$  11.4 Hz, C7),

129.71 (d,  $^2J_{PC}$  8.0 Hz, C18), 131.19 (s, C11), 131.48 (d,  $^1J_{PC}$  151.0 Hz, C3), 131.71 (s, C6), 131.81 (d,  $^3J_{PC}$  5.7 Hz, C5), 132.42 (d,  $^4J_{PC}$  2.3 Hz, C20), 134.33 (d,  $^2J_{PC}$  5.7 Hz, C8), 137.94 (s, C9), 141.13 (d,  $^2J_{PC}$  3.1 Hz, C4), 142.27 (s, C10), 144.52 (d,  $^2J_{PC}$  6.1 Hz, C16).

RMN  $^{31}P$  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 25.09 (Pa), 31.24 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil (*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (178)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1 a AcOEt:MeOH 98:2. Sólido amarillo, 16 %.

**F. Empírica:**  $C_{52}H_{78}N_{15}NaO_3P_3$ .

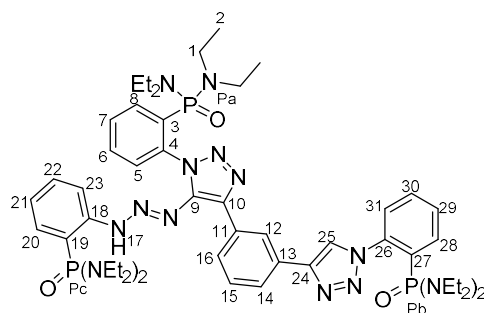
**Punto de fusión:** 119-120 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 3452 (w, NH), 1445 (s, N=N), 1020 (s,  $(NR_2)_2P=O$ ).

**HRMS (m/z):** 1076.5498 (MNa) $^+$ , calculado para  $[C_{52}H_{78}N_{15}NaO_3P_3Na]^+$ : 1076.5517.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (t, 12H,  $^3J_{HH}$  6.8 Hz, H33), 1.02 (t, 24H,  $^3J_{HH}$  6.8 Hz, H2'), 3.02 (m, 24H, H1, H32), 6.33 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.6,  $^4J_{PH}$  5.8 Hz, H23), 6.90 (dt, 1H,  $^3J_{HH}$  7.9,  $^4J_{HH}$  1.9 Hz, H21), 7.04 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  7.7 Hz, H22), 7.31 (dd, 1H,  $^3J_{PH}$  13.1,  $^3J_{HH}$  7.7 Hz, H20), 7.40 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.6,  $^4J_{PH}$  4.8 Hz, H31), 7.47 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  7.7 Hz, H15), 7.65 (m, 6H, H5, H6, H7, H28, H29, H30), 7.93 (m, 2H, H8, H14), 8.13 (d, 1H,  $^3J_{HH}$  7.7 Hz, H16), 8.76 (s, 1H, H12), 9.19 (s, 1H, H25), 13.00 (s, 1H, H17).

**RMN  $^{13}C$**  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 13.53 (d,  $^3J_{PC}$  2.8 Hz, C2), 13.63 (d,  $^3J_{PC}$  2.9 Hz, C2'), 14.08 (d,  $^3J_{PC}$  2.2 Hz, C33), 38.28 (d,  $^2J_{PC}$  4.1 Hz, C1), 38.51 (d,  $^2J_{PC}$  4.6 Hz, C1'), 39.36 (d,  $^2J_{PC}$  4.9 Hz, C32), 114.88 (d,  $^3J_{PC}$  10.0 Hz, C23), 115.35 (d,  $^1J_{PC}$  150.7 Hz, C19), 121.60 (d,  $^3J_{PC}$  11.7 Hz, C21), 124.89 (s C25), 125.13 (s, C12), 127.96 (d,  $^1J_{PC}$  140.2 Hz, C27), 128, 13 (s, CAr), 128.47 (d,  $^3J_{PC}$



11.5 Hz, CAr), 128.54 (s, CAr), 128.68 (d,  $^3J_{PC}$  7.3 Hz, CAr), 128.73 (s, CAr), 128.91 (d,  $^3J_{PC}$  10.4 Hz, CAr), 129.62 (d,  $^3J_{PC}$  8.3 Hz, CAr), 130.46 (s, CAr), 131.31 (d,  $^1J_{PC}$  148.8 Hz, C27), 131.79 (d,  $^4J_{PC}$  2.1 Hz, CAr), 131.83 (d,  $^2J_{PC}$  5.1 Hz, CAr), 131.94 (s, CAr), 132.41 (d,  $^4J_{PC}$  2.4 Hz, CAr), 133.41 (d,  $^2J_{PC}$  8.3 Hz, CAr), 134.00 (d,  $^2J_{PC}$  6.3 Hz, CAr), 138.01 (s, CAr), 140.33 (d,  $^2J_{PC}$  3.8 Hz, CAr), 141.68 (d,  $^2J_{PC}$  3.6 Hz, CAr), 142.26 (s, CAr), 144.57 (d,  $^2J_{PC}$  6.2 Hz, CAr), 147.11 (s), CAr.

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 24.85 (Pa), 27.42 (Pb), 31.20 (Pc).

**Síntesis de los compuestos 180 y 181.** A una disolución de la fosfonamida **167b** (55.5 mg, 0.16 mmol) en DMF (0.5 mL), se añade NaL-asc (16.2 mg, 0.08 mmol), fenilacetileno (9.8  $\mu$ L, 0.09 mmol) y  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (1 mg, 0.004 mmol). La mezcla de reacción se agita a 45 °C durante 1 hora y a continuación se lleva a cabo un procesamiento acuoso igual al empleado en la síntesis de **168**.

***P,P*-dipiperidil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(piperidil)fosforil)fenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (180)**

**Purificación:** Cristalización en AcOEt:CHCl<sub>3</sub> 1:1.

Sólido amarillo, 72 %.

**F. Empírica:** C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

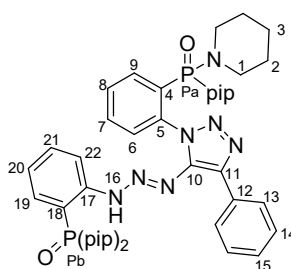
**Punto de fusión:** 176-177 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1442 (m, N=N), 950 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 769.3988 (MH)<sup>+</sup>, calculado para

[C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 769.3985.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.47 (m, 24 H, H2, H3), 2.90 (m, 8H, H1), 3.02 (m, 8H, H1'), 6.19 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.3,  $^4J_{PH}$  5.4 Hz, H22), 6.93 (ddd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.7,  $^4J_{PH}$  2.2,  $^3J_{HH}$  1.4 Hz, H20), 7.09 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  7.7 Hz, H21), 7.34 (m, 3H, H8, H15, H19), 7.45 (t, 2H,  $^3J_{HH}$  7.8 Hz, H13), 7.64 (m, 2H, H6, H7), 8.00 (m, 1H, H9), 8.24 (d, 2H,  $^3J_{HH}$  7.8 Hz, H13), 13.10 (s, 1H, H16).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.68 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  6.6 Hz, C3), 26.01 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  5.4 Hz, C2), 45.16 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  1.7 Hz, C1), 113.66 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  147.1 Hz, C18), 114.76 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.5 Hz, C22), 121.87 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.7 Hz, C20), 127.54 (s, C15), 127.70 (s, C13), 128.70 (s, C14), 128.53 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.9 Hz, C6), 129.24 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.6 Hz, C8), 130.11 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  147.7 Hz, C4), 131.17 (s, C12), 131.71 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.9 Hz, C19), 131.98 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  1.8 Hz, C21), 132.15 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.2 Hz, C7), 134.43 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.9 Hz, C9), 138.83 (s, C10), 141.83 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.6 Hz, C5), 141.90 (s, C9), 144.66 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  6.4 Hz, C17).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 21.77 (Pa), 28.69 (Pb).

***P,P*-dipiperidil-*P*-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (181)**

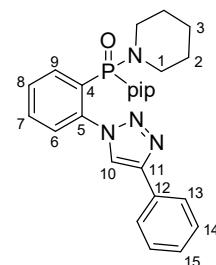
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 10 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OP}$ .

**Punto de fusión:** 127-128 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 955 ( $\text{NR}_2$ ) $_2\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS ( $m/z$ ):** 436.2263 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OP}]^+$ : 436.2266.



**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (m, 8H, H2), 1.51 (m, 4H, H3), 3.00 (q, 8H,  $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}}$  5.9 Hz, H1), 7.36 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.2,  $^4J_{\text{HH}}$  1.0 Hz, H15), 7.46 (dt, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2,  $^4J_{\text{HH}}$  1.3 Hz, H14), 7.58 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{PH}}$  2.0,  $^4J_{\text{HH}}$  1.3 Hz, H8), 7.63 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.5 Hz, H6), 7.70 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.6 Hz, H7), 7.82 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.1,  $^3J_{\text{PH}}$  5.0,  $^4J_{\text{HH}}$  0.9 Hz, H9), 7.98 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.3 Hz, H13), 9.15 (s, 1H, H10).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.45 (s, C3), 26.08 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  4.7 Hz, C2), 45.41 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  2.4 Hz, C1), 124.96 (s, C10), 125.87 (s, C13), 126.28 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  151.3 Hz, C4), 128.03 (s, C15), 128.08 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.6 Hz, C9), 128.84 (s, C14), 129.08 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.2 Hz, C8), 130.62 (s, C12), 132.86 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.4 Hz, C7), 133.36 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  8.2 Hz, C6), 139.91 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  2.6 Hz, C5), 146.99 (s, C11).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 24.44.

**Síntesis de la tiofosfonamida 184.** Para la preparación de **184** se empleó la misma metodología aplicada para la síntesis de los triacencil-triazoles **168**, aumentando el tiempo de reacción a 72 horas.

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)tiofosfonamida (**184**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:4. Sólido amarillo claro, 82 %.

**F. Empírica:** C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>PS.

**Punto de fusión:** 105-106 °C.

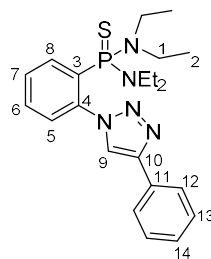
**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1474 (m, N=N), 695 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=S).

**HRMS (m/z):** 428.2039 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>PS]<sup>+</sup>: 428.2038.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 3.13 (m, 8H, H1), 7.35 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H14), 7.46 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H13), 7.61 (m, 3H, H5, H6, H7), 7.77 (m, 1H, H8), 7.94 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H12), 9.19 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C2), 40.42 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C1), 124.57 (s, C9), 125.84 (s, C12), 127.99 (s, C14), 128.84 (s, C13), 129.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.7 Hz, C5), 129.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.5 Hz, C7), 130.69 (s, C11), 131.14 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 124.2 Hz, C3), 131.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C6), 132.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.2 Hz, C8), 139.02 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.3 Hz, C4), 146.67 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 70.20.



**Síntesis de los compuestos 186 y 187.** Sobre una disolución de la fosfinamida **167d** (84 mg, 0.246 mmol) en DMF (1 mL), se añade ascorbato de sodio (24.5 mg, 0.123 mmol), 1,3-dietinilbenceno (18,5 μL, 0.135 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (3 mg, 0.012 mmol) y la disolución resultante se agita durante 3 horas. A continuación, se añade H<sub>2</sub>O, se extrae con DCM (3 x 10 mL), las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y los disolventes se eliminan a vacío. El crudo

se purifica mediante cromatografía en columna, dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros.

**(E)-P-(2-(3-(1-(2-((diisopropilamino)(fenil)fosforil)fenil)-4-(3-etinilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)triaz-2-en-1-il)fenil)-N,N-diisopropil-P-fenilfosfinamida (186)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido amarillo, 31 %.

**F. Empírica:** C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 76-77 °C.

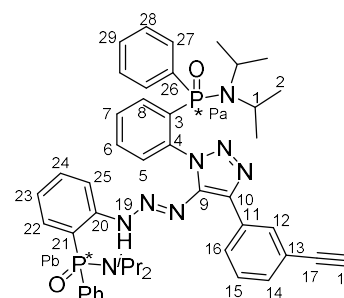
**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 2211 (w, C≡C), 1437 (m, N=N), 1172 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 833.3621 (MNa)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 833.3581.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.24 (m, H2, H2'), 3.09 (s, 1H, H18'), 3.11 (s, 1H, H18), 3.53 (m, 4H, H1), 3.76 (m, 4H, H1'), 6.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.3 Hz, H25'), 6.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.0 Hz, H25), 6.83 (m, 2H, H7), 6.99 (m, 6H, HAr), 7.09 (m, 2H, HAr), 7.21 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H15), 7.37 (m, 7H, HAr), 7.50 (m, 11H, HAr), 7.60 (m, 3H, HAr), 7.72 (m, 2H, HAr), 7.82 (dd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H27), 7.92 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Hz, H27), 8.22 (s, 2H, H12), 13.07 (s, 1H, H19), 13.18 (s, 1H, H19).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.13 (m, C2), 23.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C2), 23.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C2), 23.42 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C2), 47.75 (m, C1), 77.02 (s, C17), 83.85 (s, C18), 115.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.7 Hz, C25), 115.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.3 Hz, C25), 115.90 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 122.0 Hz, C21), 116.30 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 119.7 Hz, C21), 122.07 (m, CAr), 127.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.8 Hz, CAr), 128.38 (m, CAr), 129.09 (m, CAr), 130.76 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, CAr), 131.09 (m, CAr), 131.62-133.15 (m, CAr), 134.12 (m, CAr), 134.71 (m, CAr), 137.19 (s, C9), 137.51 (s, C9), 139.56 (m, CAr), 141.42 (s, CAr), 141.56 (s, CAr), 144.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.0 Hz, C20), 144.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.6 Hz, C20).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 28.84 (Pa, Pa'), 35.61 (Pb), 35.84 (Pb').



***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(2-(4-(3-etinil)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfonamida (187)**

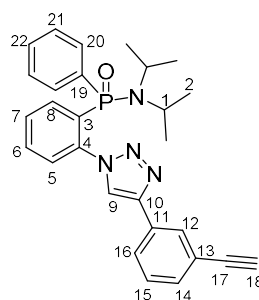
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido blanco, 17 %.

**F. Empírica:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>OP.

**Punto de fusión:** 153-154 °C.

**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 2085 (w, C≡C), 1453 (m, N=N), 1174 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 491.2021 (MNa)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>OP+Na]<sup>+</sup>: 491.1971.



**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.04 (d, 6H,

<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H2), 1.41 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H2), 3.11 (s, 1H, H18), 3.39 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 17.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H1), 7.17 (m, 2H, H21), 7.23 (m, 1H, H22), 7.32 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H15), 7.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H14), 7.49 (m, 2H, H20), 7.63 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6, H16), 7.78 (m, 4H, H5, H6, H7, H12), 8.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4 Hz, H8), 8.73 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.76 (m, C2), 46.83 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.2 Hz, C1), 77.25 (s, C17), 83.37 (s, C18), 122.43 (s, C13), 124.80 (s, C9), 126.30 (s, C14), 127.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.7 Hz, C21), 128.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.1 Hz, C5), 128.48 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 118.0 Hz, C19), 128.59 (s, C15), 129.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.5 Hz, C7), 129.43 (s, C12), 129.78 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 9.9 Hz, C20), 130.59 (s, C11), 131.32 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.9 Hz, C22), 131.45 (s, C16), 132.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.3 Hz, C7), 132.87 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 121.3 Hz, C3), 133.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.0 Hz, C8), 133.14 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.4 Hz, C6), 139.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.2 Hz, C4), 145.97 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 32.76.

**Síntesis de los compuestos 188 y 189.** Sobre una mezcla de la azida **89** (50 mg, 0.133 mmol), ascorbato de sodio (26.5 mg, 0.133 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (3.25 mg, 0.013 mmol) en DMF (1 mL), se añade 1,3-dietinilbenceno (36.5 μL, 0.267 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se



añade agua y se extrae la mezcla con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se eliminan los disolventes a vacío.

***P,P*-bis(2-(4-(3-etinilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-*N,N*-diisopropilfosfinamida (188)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 7:3. Sólido blanco, 15 %.

**F. Empírica:** C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>OP.

**Punto de fusión:** 75-76 °C.

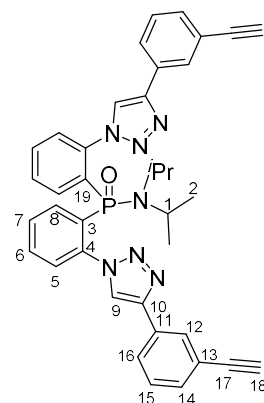
**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1157 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 658.2415 (MNa)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>OP + Na]<sup>+</sup>: 658.2455.

**RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 1.30 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 3.14 (s, 2H, H18), 3.84 (dsep, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 17.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H1), 7.30 (m, 2H, H5), 7.39 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H15), 7.47 (m, 6H, H6, H7, H14), 7.70 (dt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H16), 7.82 (m, 2H, H8), 7.87 (t, 2H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz H12), 8.38 (s, 2H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 23.38 (s, C2), 47.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.6 Hz, C1), 77.65 (s, C17), 83.29 (s, C18), 122.70 (s, C13), 124.64 (s, C9), 126.18 (s, C16), 127.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.0 Hz, C5), 128.87 (s, C15), 129.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.9 Hz, C7), 129.37 (s, C12), 130.39 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 121.4 Hz, C3), 130.55 (s, C11), 131.66 (s, C14), 132.42 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.3 Hz, C6), 133.37 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.7 Hz, C8), 138.57 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.2 Hz, C4), 145.66 (s, C10).

**RMN <sup>31</sup>P (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 29.47.



***(E)*-*P*-(2-(5-(3-(2-((diisopropilamino)(2-(4-(3-etinilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosforil)fenil)triaz-1-en-1-il)-4-(3-etinilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-*P*-(2-(4-(3-etinilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-*N,N*-diisopropilfosfinamida (189)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 3:7. Sólido amarillo, 4 %.

**F. Empírica:** C<sub>66</sub>H<sub>62</sub>N<sub>14</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

**Punto de fusión:** 175-176 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 2115 (w, C≡C),

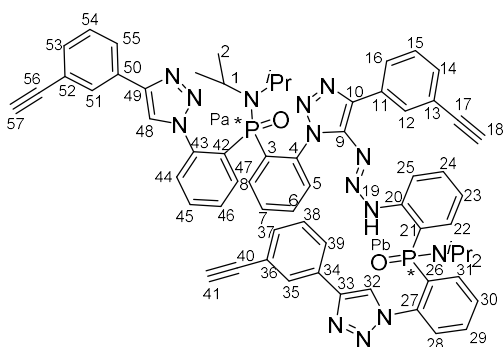
1444 (m, N=N), 1173 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 1145.4507 (MH)<sup>+</sup>,  
calculado para [C<sub>66</sub>H<sub>63</sub>N<sub>14</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:

1145.4728.

**RMN <sup>1</sup>H** (600.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.08 (m, H2, H2'), 2.90 (s, 1H, H48), 3.04 (s, 1H, H18), 3.15 (s, 1H, H57), 3.41 (m, 2H, H1), 3.73 (m, 2H, H1'), 6.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.1 Hz, H25), 6.60 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 6.0 Hz, H23), 6.64 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.3 Hz, H22), 6.68 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H5), 6.69 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H24), 6.83 (sa, 1H, H6), 7.18 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H38), 7.21 (sa, 1H, H7), 7.24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 4.5 Hz, H44), 7.30 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.4 Hz, H37), 7.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H54), 7.37 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H15), 7.44 (m, 2H, H14, H53), 7.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Hz, H55), 7.56 (m, 2H, H8, H46), 7.61 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.3 Hz, H39), 7.63 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H45), 7.67 (t, 1H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H35), 7.71 (m, 1H, H30), 7.73 (m, H28, H51), 7.79 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H29), 7.88 (sa, 1H, H47), 7.97 (s, 1H, H48), 8.10 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 14.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.1 Hz, H31), 8.17 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H16), 8.33 (s, 1H, H12), 8.75 (s, 1H, H32), 12.87 (s, 1H, H19).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.03 (sa, C2), 47.49 (sa, C1), 77.17 (s, C57), 77.61 (s, C18), 78.47 (s, C41), 82.84 (s, C40), 83.62 (s, C56), 83.97 (s, C17), 113.70 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 117.4 Hz, C21), 114.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.2 Hz, C25), 115.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.3 Hz, C25), 121.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.6 Hz, C23), 122.22 (s, C13), 122.62 (s, C52), 122.87 (s, C36), 124.31 (s, C32), 124.78 (s, C48), 125.96 (s, C39), 126.28 (s, C55), 127.87 (m, C5), 128.06 (s, C16), 128.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.7 Hz, C44), 128.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.8 Hz, C7), 128.52 (s, C15), 128.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.2 Hz, C28), 128.83 (s, C54), 128.90 (s, C38), 129.27 (s, C35), 129.47 (s, C51), 129.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.3 Hz, C30),



129.99 (d,  $^3J_{PC}$  11.1 Hz, C46), 130.45 (d,  $^2J_{PC}$  9.4 Hz, C22), 130.48 (s, C34), 130.74 (s, C50), 131.14 (s, C12), 131.33 (s, C14), 131.39 (s, C11), 131.59 (s, C53), 131.69 (s, C37), 132.03 (s, C6), 132.41 (d,  $^2J_{PC}$  7.5 Hz, C31), 132.50 (d,  $^4J_{PC}$  1.3 Hz, C45), 132.51 (d,  $^4J_{PC}$  1.6 Hz, C24), 133.80 (d,  $^2J_{PC}$  8.3 Hz, C8), 133.91 (d,  $^4J_{PC}$  1.3 Hz, C29), 134.04 (d,  $^2J_{PC}$  6.6 Hz, C47), 137.96 (s, C10), 138.23 (sa, C43), 141.10 (d,  $^2J_{PC}$  4.3 Hz, C4), 143.09 (d,  $^2J_{PC}$  3.7 Hz, C20), 146.20 (s, C33), 145.59 (s, C49).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 26.44 (Pa), 37.41 (Pb).

**Síntesis de 192 y 193.** A una disolución de la azida **167e** (30 mg, 0.094 mmol) en DMF (0.7 mL), se añaden de manera consecutiva ascorbato de sodio (10.3 mg, 0.05 mmol), fenilacetileno (5.8  $\mu$ L, 0.055 mmol) y sulfato de cobre (1.5 mg, 0.006 mg). La disolución se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual se añade agua, se lleva a cabo una extracción de los compuestos orgánicos con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se eliminan los disolventes a vacío.

**Óxido de (*E*)-(2-(3-(1-(2-(difenilfosforil)fenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triaz-2-en-1-il)fenil)difenilfosfina (192)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

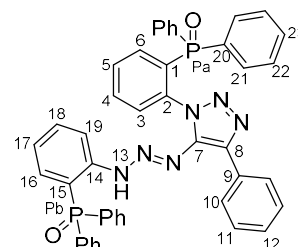
AcOEt:hex 4:1. Sólido amarillo, 24 %.

**F. Empírica:**  $C_{44}H_{34}N_6O_2P_2$ .

**IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 1439 (m, N=N), 1168 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 741.2313 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[C_{44}H_{35}N_6O_2P_2]^+$ : 741.2297.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6.35 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.1,  $^4J_{PH}$  4.3 Hz, H19), 7.01 (m, 2H, HAr), 7.15 (m, 4H, HAr), 7.23 (m, 1H, HAr), 7.34 (m, 2H, HAr), 7.41 (m, 3H, HAr), 7.55 (m, 8H, HAr), 7.69 (m, 8H, HAr), 7.87 (d, 2H,  $^3J_{HH}$  8.5 Hz, H10), 8.51 (dd, 1H,  $^3J_{PH}$  12.1,  $^3J_{HH}$  7.4 Hz, H6), 12.67 (sa, 1H, H13).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 113.54 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  100.2 Hz, C14), 115.23 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  7.9 Hz, C19), 122.51 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.8 Hz, C17), 125.30 (s, CAr), 127.46 (s, CAr), 127.87-129.13 (m, CAr), 129.66 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  10.6 Hz, CAr), 129.87-130.07 (m, CAr), 130.85 (m, CAr), 131.54 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  1.7 Hz, CAr), 131.54 (m, CAr), 131.86-132.20 (m, CAr), 132.70 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  1.9 Hz, CAr), 132.90 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  10.2 Hz, CAr), 133.30 (s, CAr), 133.60 (s, CAr), 135.56 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  5.4 Hz, CAr), 137.89 (s, CAr), 138.93 (s, CAr), 140.12 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  104.2 Hz, C1), 145.66 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  2.6 Hz, C14).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 28.19 (Pa), 36.85 (Pb).

### Óxido de difenil(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)fosfina (193)

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 58 %.

**F. Empírica:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OP}$ .

**Punto de fusión:** 123-124 °C.

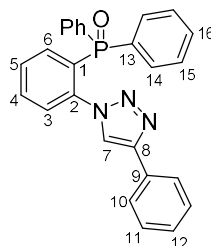
**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1438 (m, N=N), 1185 (s,  $\text{R}_3\text{P}=\text{O}$ ).

**HRMS (m/z):** 422.1423 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OP}]^+$ : 422.1422.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.33-7.81 (m, 19H), 8.68 (s, 1H, H7).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 124.96 (s, CAr), 125.87 (s, CAr), 126.28 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  151.3 Hz, CAr), 128.03 (s, CAr), 128.08 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  7.6 Hz, CAr), 128.84 (s, CAr), 129.08 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  12.2 Hz, CAr), 130.62 (s, CAr), 132.86 (d,  $^4J_{\text{PC}}$  2.4 Hz, CAr), 133.36 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  8.2 Hz, CAr), 139.91 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  2.6 Hz, C2), 146.99 (s, C8).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 28.44.



**Síntesis de 195 y 196.** Se disuelven 50 mg de la azida **167f** (0.12 mmol) en 0.4 mL de DMF. Posteriormente, se añaden 11.9 mg (0.06 mmol) de NaL-asc, fenilacetileno (7.4  $\mu\text{L}$ , 0.066 mmol) y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mg, 0.006 mmol) y la disolución se agita a temperatura ambiente 16 horas. A continuación, se lleva a cabo un procesado acuoso análogo al empleado para la síntesis de **192**.

**(*R*)-*P*-fenil-*P*-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)fosfinamida (195)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1 a AcOEt. Sólido amarillo.

**F. Empírica:** C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>OP.

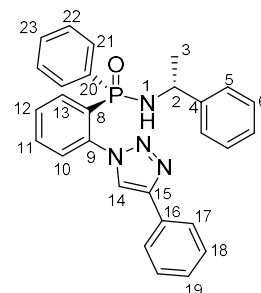
**Punto de fusión:** 64-65 °C.

**HRMS (m/z):** 465.1839 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OP]<sup>+</sup>: 465.1839.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.9 Hz, H3), 3.96 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7=2J<sub>PH</sub> 9.8 Hz, H1), 4.47 (ddq, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.9 Hz, H2), 7.26 (m, 6H), 7.37 (m, 3H), 7.46 (m, 5H), 7.60 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, J<sub>PH</sub> 1.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz), 7.69 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6, J<sub>PH</sub> 1.4 Hz), 7.79 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Hz, H17), 7.91 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.5 Hz, H13), 7.97 (s, 1H, H14).

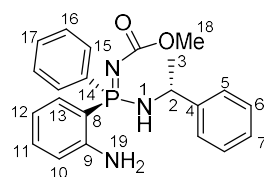
**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 25.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C3), 50.78 (s, C2), 123.16 (s, CAr), 129.99 (d, J<sub>PC</sub> 4.3 Hz, CHAR), 127.01 (s, CHAR), 127.41 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 7.2 Hz, CHAR), 128.14 (s, CHAR), 128.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.3 Hz, CHAR), 128.52 (s, CHAR), 128.87 (s, CHAR), 129.39 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 120.3 Hz, CAr), 129.86 (s, CHAR), 129.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.9 Hz, CHAR), 131.86 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 115.9 Hz, CAr), 131.91 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, CHAR), 131.99 (s, CAr), 132.12 (s, CHAR), 132.26 (s, CHAR), 132.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.5 Hz, CHAR), 133.70 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 8.4 Hz, C13), 138.24 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.3 Hz, C9), 144.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.0 Hz, C4), 147.98 (s, C15).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 24.03.



**Metil ((*S*)-(2-aminofenil)(fenil)((*R*)-1-feniletil)amino)-λ<sup>5</sup>-fosfanilideno) carbamato (196)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1 a AcOEt. Sólido blanco, 1 %. El bajo rendimiento obtenido no permitió la medida de RMN  $^{13}\text{C}$ .



**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.56 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.8 Hz, H3), 3.62 (s, 3H, H18), 4.13 (m, 1H, H1), 4.33 (m, 1H, H2), 5.75 (sa, 2H, H19), 6.55 (ddt, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{PH}}$  2.7,  $^4J_{\text{HH}}$  0.9 Hz, H10), 6.63 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  8.1,  $^4J_{\text{PH}}$  5.5,  $^4J_{\text{HH}}$  0.9 Hz, H12), 7.15–7.54 (m, 10H, HAr), 7.87 (m, 2H, H13) ppm.

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (121.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 31.15.

**Síntesis de los compuestos 202 y 203.** Para la síntesis de los compuestos **202** y **203** se empleó la metodología CuAACA que consiste en la adición de ascorbato de sodio (148.5 mg, 0.75 mmol), fenilacetileno (92  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol) y sulfato de cobre (9 mg, 0.036 mmol) sobre una disolución de **167g** (300 mg, 1.5 mmol) en 6 mL de DMF. La mezcla se mantuvo en agitación a 45 °C durante 3 horas, tras lo cual se evaporó la DMF y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna.

### Ácido 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzenosulfónico (202)

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:MeOH:AcOH 85:14:1. Sólido blanco, 14 %.

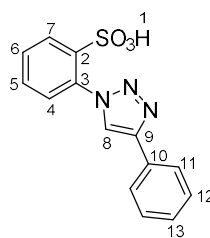
**F. Empírica:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ .

**Punto de fusión:** 121-122 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3415 (bs, OH), 1235 (s,  $\text{SO}_3\text{H}$ ).

**HRMS (m/z):** 302.0590 ( $\text{MH}^+$ ), calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$ : 302.0594.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7.37 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7, H13), 7.47 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7, H12), 7.66 (m, 3H, H4, H5, H6), 7.92 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Hz, H11), 8.22 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0, H7), 8.83 (s, H8).



**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 124.64 (s, C8), 125.50 (s, C11), 127.86 (s, C6), 128.52 (s, C12), 128.64 (s, C7), 129.67 (s, C4), 130.40 (s, C10), 131.08 (s, C5), 133.92 (s, C3), 139.80 (s, C2), 146.62 (s, C9).

**Ácido (*E*)-2-(3-(4-fenil-1-(2-sulfofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triaz-2-en-1-il)benzenosulfónico (203)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: DCM:MeOH:AcOH 85:14:1. Sólido amarillo, 75 %.

**F. Empírica:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>.

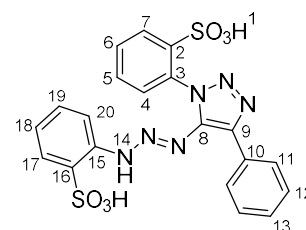
**Punto de fusión:** 143-144 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 3455 (bs, OH), 1251 (s, SO<sub>3</sub>H).

**HRMS (m/z):** 501.0635 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 501.0646.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 6.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4, H20), 7.03 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, H18), 7.13 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, H19), 7.39 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, H13), 7.45 (m, 3H, H6, H12), 7.75 (m, 3H, H4, H5, H17), 8.14 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H11), 8.24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.4, H7).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 114.84 (s, C20), 122.40 (s, C18), 127.27 (s, C11), 127.62 (s, C13), 128.04 (s, C12), 128.83 (s, C7), 128.87 (s, C6), 129.66 (s, C4), 129.90 (s, C15), 130.68 (s, C2), 130.77 (s, C19), 131.17 (s, C17), 135.03 (s, C3), 136.35 (s, C16), 138.20 (s, C10), 141.62 (s, C9), 141.68 (s, C8).



**Síntesis de 205, 206 y 207.** Sobre una disolución de la azida **167h** (100 mg, 0.49 mmol) en DMF (2 mL), se añade NaL-asc (48.5 mg, 0.25 mmol), 4-fluorofenilacetileno (30 mg, 0.25 mmol) y sulfato de cobre (6.25 mg, 0.025 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se extrae el crudo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminan los disolventes a vacío. La purificación del crudo mediante cromatografía en columna permitió obtener de manera pura el compuesto **206**, mientras que **205** y **207** se obtuvieron como una mezcla equimolar. Para la obtención del compuesto **207** puro se llevó a cabo una reacción análoga a 100 °C.

**2-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-isopropilbenzamida (206)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:3. Sólido banco, 69 %.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OF.

**Punto de fusión:** 158-159 °C.

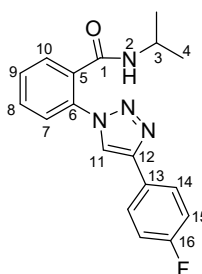
**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3302 (m, NH), 1635 (s, NC=O), 1468 (m, N=N), 1126 (m, CF).

**HRMS (m/z):** 325.1414 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>OF]<sup>+</sup>: 325.1465.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.01 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H4), 4.06 (dsep, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9 y 6.6 Hz, H3), 7.15 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> 8.6 Hz, H15), 7.60 (m, 3H, H7, H8, H9), 7.71 (m, 1H, H10), 7.85 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.6, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub> 5.3 Hz, H14), 8.10 (s, 1H, H11).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 22.20 (s, C4), 42.16 (s, C3), 116.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> 22.1 Hz, C15), 121.89 (s, C11), 126.19 (d, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> 3.4 Hz, C13), 126.21 (s, C7), 127.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 8.3 Hz, C14), 129.19 (s, C10), 130.25 (s, C8), 130.92 (s, C9), 133.48 (s, C6), 133.76 (s, C5), 147.28 (s, C12), 162.88 (d, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> 247.7 Hz, C16), 164.40 (s, C1).

**<sup>19</sup>F RMN** (282.40 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm; -112.95.



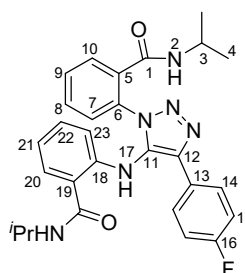
**2-((4-(4-fluorofenil)-1-(2-(isopropilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino)-N-isopropilbenzamida (207)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:3. Sólido banco, 10 %.

**F. Empírica:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>F.

**Punto de fusión:** 99-100 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1639 (s, NC=O), 1450 (m, N=N), 1233 (m, CF).





**HRMS (m/z):** 501.2424 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>F]<sup>+</sup>: 501.2409.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.11 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H4), 1.26 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H4'), 4.05 (m, 1H, H3), 4.22 (m, 1H, H3'), 5.95 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H2), 5.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H2'), 6.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H23), 6.71 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0 Hz, H21), 7.05 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> 8.9 Hz, H15), 7.07 (m, 1H, H22), 7.29 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.1 Hz, H20), 7.42 (m, 1H, H7), 7.51 (m, 2H, H8, H9), 7.71 (m, 1H, H10), 7.90 (m, 2H, H14), 9.65 (s, 1H, H17).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.37 (s, C4), 22.76 (s, C4), 41.77 (s, C3), 42.12 (s, C3), 114.99 (s, C23), 115.61 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> 21.3 Hz, C15), 115.36 (s, C19), 119.00 (s, C21), 126.26 (d, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> 3.3 Hz, C13), 126.84 (s, C20), 127.59 (s, C7), 127.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> 8.1 Hz, C14), 129.39 (s, C10), 130.38 (s, C9), 130.80 (s, C8), 132.08 (s, C11), 132.53 (s, C22), 133.54 (s, C12), 134.64 (s, C6), 138.76 (s, C5), 144.51 (s, C18), 162.47 (d, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> 250.6 Hz, C16), 164.83 (s, C1), 168.16 (s, C1).

**RMN <sup>19</sup>F** (282.40 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -113.60.

**(E)-2-(3-(4-(4-fluorofenil)-1-(2-(isopropilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)triaz-2-en-1-il)-N-isopropilbenzamida (205)**

**Purificación:** Cromatografía en columna.

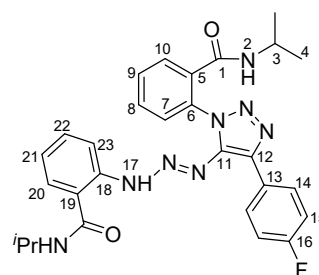
Eluyente: AcOEt:hex 1:3. Caracterizado como una mezcla 1:1 de los compuestos **205** y **207**. Sólido amarillo, 3 %.

**F. Empírica:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>F.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1639 (s, NC=O), 1452 (m, N=N), 1232 (m, CF).

**HRMS (m/z):** 529.2477 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>F]<sup>+</sup>: 529.2476.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.95 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, **205**), 1.11 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, **207**), 1.25 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, **205**), 1.26 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, **207**), 4.02 (m, 2H, **205**, **207**), 4.22 (sept, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, **205**, **207**), 5.69 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, **205**), 5.95 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, **207**), 5.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, **207**), 6.18 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, **205**), 6.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, **207**), 6.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, **205**), 6.71 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0 Hz, **207**), 6.97 (dt,



1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6,  $^4J_{\text{HH}}$  1.2 Hz, **205**), 7.05 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{FH}}$  8.9 Hz, **207**), 7.08 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  13.9,  $^3J_{\text{HH}}$  8.4,  $^4J_{\text{HH}}$  1.5 Hz, **207**), 7.18 (m, 1H, **205**), 7.29 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5,  $^4J_{\text{HH}}$  1.1 Hz, **207**), 7.42 (m, 3H, **205**, **207**), 7.51 (m, 2H, **207**), 7.63 (m, 1H, **205**), 7.71 (m, 1H, **207**), 7.89 (m, 3H, **205**, **207**), 8.15 (m, 2H, **205**), 9.65 (s, 1H, **207**), 12.93 (s, 1H, **205**).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 22.27 (s, **205**), 22.37 (s, **207**), 22.65 (s, **205**), 22.76 (s, **207**), 41.77 (s, **207**), 41.89 (s, **205**), 42.12 (s, **205**, **207**), 114.99 (s, **207**), 115.55 (s, **205**), 115.61 (d,  $^2J_{\text{FC}}$  21.3 Hz, **205**, **207**), 117.35 (s, **207**), 117.41 (s, **205**), 119.00 (s, **207**), 122.96 (s, **205**), 126.26 (d,  $^4J_{\text{FC}}$  3.3 Hz, **207**), 126.48 (s, **205**), 126.84 (s, **207**), 127.59 (s, **207**), 127.68 (s, **205**), 127.86 (d,  $^3J_{\text{FC}}$  8.1 Hz, **207**), 129.31 (d,  $^3J_{\text{FC}}$  8.2 Hz, **205**), 129.39 (s, **207**), 129.94 (s, **205**), 130.06 (s, **205**), 130.38 (s, **207**), 130.89 (s, **207**), 131.19 (s, **205**), 132.08 (s, **207**), 132.48 (s, **205**), 133.53 (s, **207**), 133.54 (s, **207**), 134.64 (s, **207**), 134.77 (s, **205**), 134.90 (s, **205**), 138.44 (s, **205**), 138.76 (s, **207**), 140.75 (s, **205**), 141.49 (s, **205**), 144.51 (s, **207**), 162.47 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  250.6 Hz, **207**), 162.87 (d,  $^1J_{\text{FC}}$  247.8 Hz, **205**), 164.37 (s, **205**), 164.83 (s, **207**), 167.04 (s, **205**), 168.16 (s, **207**).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  (282.40 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.29 (**205**), -113.54 (**207**).

**Síntesis de 208 y 209.** A una disolución de **167i** (50 mg, 0.31 mmol), NaL-asc (29.5 mg, 0.15 mmol) y fenilacetileno (18.5  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) en DMF (1 mL), se añade  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.9 mg, 0.008 mmol) y la mezcla se agita a 60 °C durante 3 horas, tras lo cual se elimina a vacío la DMF, obteniendo una mezcla de los compuestos **208** y **209**. La estructura de cada uno de ellos se dilucidó por comparación de los datos espectroscópicos obtenidos con los descritos en bibliografía para los compuestos.<sup>29</sup>

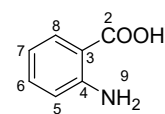
---

### Ácido 2-aminobenzoico (**208**)

---

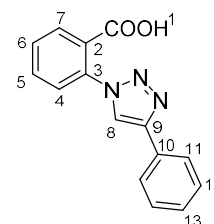
<sup>29</sup> Barral, K.; Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. Efficient Conversion of Aromatic Amines into Azides: A One-Pot Synthesis of Triazole Linkages. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809-1811.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 6.58 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H5), 6.75 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Hz, H7), 7.24 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H6), 7.82 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Hz, H8).



**Ácido 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (209)**

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.37 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4 Hz), 7.47 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz), 8.08 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz), 8.59 (s, 1H).



**Síntesis de 211.** Se siguió el procedimiento CuACA optimizado para la síntesis de **168**: Sobre una disolución de **167j** (50 mg, 0.26 mmol) en DMF (1 mL), se añade ascorbato de sodio (25.7 mg, 0.13 mmol), fenilacetileno (16 μL, 0.145 mmol) y el catalizador de Cu (1.7 mg, 0.0065 mmol), tras lo cual se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se procesa como el compuesto **168**.

**(*R*)-*N,N*-dimetil-1-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanamina (211)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 4:1. Sólido blanco, 88 %.

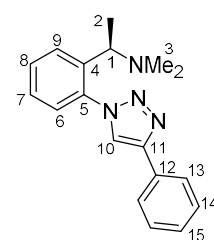
**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>.

**Punto de fusión:** 74-75 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1453 (m, N=N).

**HRMS (m/z):** 293.1764 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 293.1766.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H2), 2.15 (s, 6H, H3), 3.14 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H1), 7.39 (m, 3H, H6, H7, H15), 7.48 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H14), 7.55 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.3 Hz, H8), 7.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Hz, H9), 7.95 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H13), 8.15 (s, 1H, H10).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.10 (s, C2), 42.97 (s, C3), 59.30 (s, C1), 122.25 (s, C10), 125.77 (s, C13), 126.42 (s, C15), 127.59 (s, C6), 128.32 (s, C7), 128.34 (s, C9), 128.97 (s, C14), 130.31 (s, C8), 130.43 (s, C12), 135.78 (s, C4), 141.13 (s, C5), 147.50 (s, C11).

**Síntesis de los complejos de Cu 213 y 214.** Los complejos **213** y **214** se sintetizaron por reacción de la azida **167a** (50 mg, 0.16 mmol) con el correspondiente acetiluro de cobre **212** (0.08 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de ambos compuestos se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora para **213** y 6 horas para **214**. Posteriormente, se lleva a cabo un procesado acuoso y se purifica el compuesto por precipitación en una mezcla de AcOEt: $\text{CHCl}_3$  1:1.

### Compuesto 213

**Purificación:** Precipitación en  $\text{CHCl}_3$  y AcOEt. Sólido rojo, 35 %.

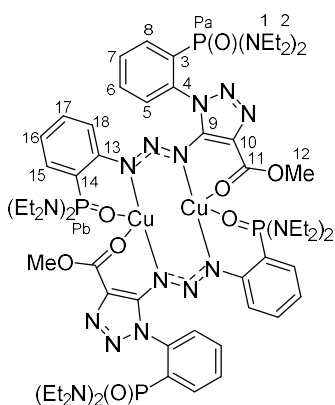
**F. Empírica:**  $\text{C}_{64}\text{H}_{102}\text{Cu}_2\text{N}_{20}\text{O}_8\text{P}_4$ .

**Punto de fusión:** 212-213 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 1722 (s, OC=O), 1020 (s,  $(\text{NR}_2)_2\text{P}=\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.86 (m, 24H, H2), 0.95 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.8 Hz, H2), 1.05 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}}$  6.9 Hz, H2), 2.70 (m, 16H, H1), 3.06 (s, 6H, H12), 3.08 (m, 16H, H1), 5.36 (m, 2H, H18), 7.02 (m, 4H, H16, H17), 7.22 (m, 2H, H15), 7.35 (m, 2H, H5), 7.63 (m, 4H, H6, H7), 7.94 (m, 2H, H8).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.17 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  4.6 Hz, C2), 13.40 (sa, C2), 13.95 (sa, C2), 14.83 (sa, C2), 37.23 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  3.2 Hz, C1), 38.29 (m, C1), 40.37 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.6 Hz, C1), 50.40 (s, C12), 122.85 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  150.9 Hz, C14), 123.11 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  8.8 Hz, C18), 123.98 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  13.2 Hz, C16), 127.78 (s, C9), 127.92 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  11.0 Hz, C5), 128.83 (d,  $^3J_{\text{PC}}$  9.5 Hz, C7), 131.34 (s, C6), 131.63 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  8.2 Hz, C15), 131.98 (s, C17), 132.10 (d,  $^1J_{\text{PC}}$  151.1 Hz, C3), 134.49 (d,  $^2J_{\text{PC}}$  4.8 Hz, C8),



141.90 (d,  $^2J_{PC}$  3.8 Hz, C4), 147.97 (s, C10), 154.97 (d,  $^2J_{PC}$  3.8 Hz, C13), 162.28 (s, C11).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 24.28 (Pa), 33.27 (Pb).

### Compuesto 214

**Purificación:** Precipitación en  $CHCl_3$  y AcOEt. Sólido rojo, 56 %.

**F. Empírica:**  $C_{72}H_{104}Cu_2F_2N_{20}O_4P_4$ .

**Punto de fusión:** 225-226 °C.

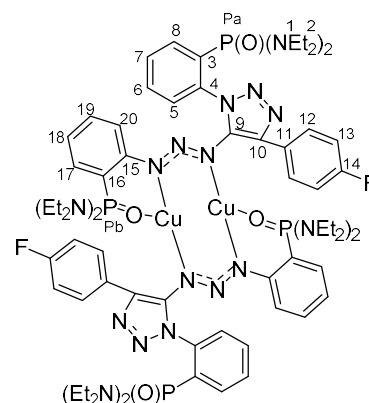
**IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 1212 (s, CF), 1021 (s,  $(NR_2)_2P=O$ ).

**HRMS (m/z):** 1603.6149 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[C_{72}H_{105}Cu_2F_2N_{20}O_4P_4]^+$ : 1603.6115.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.87 (t, 6H,  $^3J_{HH}$  6.8 Hz, H2), 0.92 (t, 12H,  $^3J_{HH}$  6.8 Hz, H2), 0.99 (t, 6H,  $^3J_{HH}$  6.9 Hz, H2), 2.62 (m, 2H, H1), 2.70 (m, 2H, H1), 2.89 (m, 10H, H1), 3.06 (m, 2H, H1), 5.41 (t, 1H,  $^3J_{HH} = ^4J_{PH}$  5.9 Hz, H20), 6.45 (t, 2H,  $^3J_{HH} = ^3J_{FH}$  8.4 Hz, H13), 6.96 (m, 2H, H17, H18), 7.09 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  7.6 Hz, H19), 7.53 (sa, 1H, H5), 7.65 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  6.9 Hz, H6), 7.70 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  6.9 Hz, H7), 7.87 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.1,  $^4J_{FH}$  6.0 Hz, H12), 8.12 (dd, 1H,  $^3J_{PH}$  13.1,  $^3J_{HH}$  7.6 Hz, H8).

**RMN  $^{13}C$**  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 13.34 (d,  $^3J_{PC}$  3.2 Hz, C2), 13.87 (s, C2), 14.07 (s, C2), 14.57 (s, C2), 37.82 (s, C1), 38.72 (s, C1), 38.75 (s, C1), 39.83 (s, C1), 113.84 (d,  $^2J_{FC}$  21.7 Hz, C13), 120.67 (d,  $^1J_{PC}$  153.2 Hz, C16), 122.74 (d,  $^3J_{PC}$  9.1 Hz, C20), 123.57 (d,  $^3J_{PC}$  13.8 Hz, C18), 127.45 (d,  $^3J_{FC}$  6.7 Hz, C12), 127.96 (d,  $^3J_{PC}$  10.8 Hz, C7), 128.33 (s, C11), 129.38 (d,  $^3J_{PC}$  8.0 Hz, C5), 131.03 (s, C6), 131.35 (d,  $^2J_{PC}$  9.0 Hz, C17), 132.21 (d,  $^1J_{PC}$  150.6 Hz, C3), 132.23 (s, C19), 134.67 (s, C9), 135.15 (s, C8), 141.14 (d,  $^2J_{PC}$  2.8 Hz, C4), 142.19 (s, C10), 154.24 (d,  $^2J_{PC}$  4.1 Hz, C15), 161.12 (d,  $^1J_{FC}$  245.3 Hz, C14).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 24.12 (Pa), 34.00 (Pb).



**Síntesis del compuesto 215.** El compuesto **215** se sintetizó de acuerdo con una metodología de metilación de triacenos descrita previamente.<sup>30</sup> Sobre una disolución de **168a** (72 mg, 0.1 mmol) en MeOH (1 mL), se añade NaOH (4.8 mg, 0.12 mmol) y MeI (20  $\mu$ L, 0.32 mmol). La mezcla se agita a 65 °C durante 1 hora, tras lo cual se añade otra porción de MeI. Pasadas 3 horas de agitación adicionales, se eliminan a vacío los disolventes y se purifica el compuesto mediante una cromatografía flash en columna.

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-1-metiltriac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (215)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt. Sólido amarillo, 81 %.

**F. Empírica:** C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>.

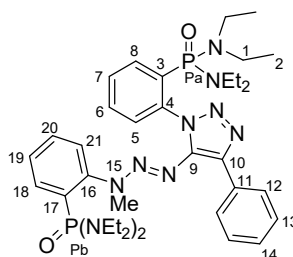
**Punto de fusión:** 146-147 °C.

**IR (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1465 (m, N=N), 1021 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 735.4142 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 735.4136.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.01 (m, 24H, H2), 3.06 (m, 16H, H1), 3.35 (s, 3H, H15), 7.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 4.9 Hz, H21), 7.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.2 Hz, H19), 7.35 (m, 2H, H14, H20), 7.37 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H13), 7.51 (m, 1H, H7), 7.56 (m, 2H, H5, H6), 7.74 (m, 2H, H8, H18), 7.78 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.7 Hz, H12).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.35 (s, C2), 13.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C2'), 37.25 (s, C15), 38.16 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C1), 38.80 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C1'), 117.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.1 Hz, C21), 126.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.1 Hz, C19), 126.80 (s, C12), 128.06 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 149.4 Hz, C17), 128.13 (s, C14), 128.50 (s, C13), 129.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.6 Hz, C7), 130.05 (s, C11), 130.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.9 Hz, C5), 131.56 (bs, C6), 131.90 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C20), 131.94 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 150.3 Hz, C3), 133.37 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.4 Hz, C8), 133.97 (d,



<sup>30</sup> Štefane, B.; Kočevar, M., Polanc, S. Nitrosation with Sodium Hexanitrocobaltate(III). *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7165-7169.

$^2J_{PC}$  7.2 Hz, C18), 137.97 (s, C10), 138.88 (d,  $^2J_{PC}$  4.6 Hz, C4), 139.45 (s, C9), 151.16 (d,  $^2J_{PC}$  4.0 Hz, C16).

RMN  $^{31}P$  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 25.12 (Pa), 28.88 (Pb).

**Síntesis de 176a, 216 y 217.** El compuesto **168a** se calentó hasta su punto de fusión (160 °C) en ausencia de disolvente y se agitó durante 3 horas. A continuación, el crudo obtenido (mezcla de los productos **176a:216:217** en proporción 48:33:6) se purificó mediante cromatografía en columna.

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)amino)fenil)fosfonamida (176a)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

AcOEt:hex 1:1. Sólido amarillo claro, 37 %.

**F. Empírica:**  $C_{36}H_{54}N_8O_2P_2$ .

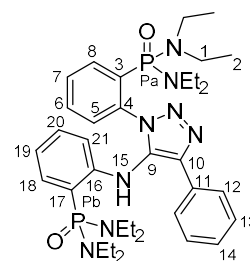
**Punto de fusión:** 149-150 °C.

**IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 1444 (m, N=N), 1016 (s,  $(NR_2)_2P=O$ ).

**HRMS (m/z):** 693.3923 (MH) $^+$ , calculado para  $[C_{36}H_{55}N_8O_2P_2]^+$ : 693.3918.

RMN  $^1H$  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.00 (t, 12H,  $^3J_{HH}$  7.2 Hz, H1), 1.04 (t, 12H,  $^3J_{HH}$  7.2 Hz, H1), 3.06 (m, 16H, H2), 6.61 (ddd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.0,  $^4J_{PH}$  4.3,  $^4J_{HH}$  1.8 Hz, H21), 7.03 (m, 1H, H19), 7.08 (ddd, 1H,  $^3J_{HH}$  8.0,  $^3J_{HH}$  7.2,  $^4J_{HH}$  1.4 Hz, H20), 7.23 (m, 4H, H3, H14, H18), 7.48 (m, 3H, H5, H6, H7), 7.73 (dd, 1H,  $^3J_{PH}$  12.2,  $^3J_{HH}$  7.2 Hz, H8), 7.96 (d, 2H,  $^3J_{HH}$  7.3 Hz, H12), 9.78 (s, 1H, H15).

RMN  $^{13}C$  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 13.35 (d,  $^3J_{PC}$  2.8 Hz, C1), 13.63 (d,  $^3J_{PC}$  2.8 Hz, C1'), 38.18 (d,  $^2J_{PC}$  4.5 Hz, C2), 38.56 (d,  $^2J_{PC}$  4.5 Hz, C2'), 112.94 (d,  $^1J_{PC}$  150.6 Hz, C17), 115.47 (d,  $^3J_{PC}$  9.1 Hz, C21), 117.49 (d,  $^3J_{PC}$  12.2 Hz, C19), 126.30 (s, C12), 127.23 (s, C14), 128.11 (s, C13), 128.84 (d,  $^3J_{PC}$  11.3 Hz, C5), 129.15 (d,  $^3J_{PC}$  8.3 Hz, C7), 130.59 (s, C10), 130.92 (s, C11), 131.14 (d,  $^4J_{PC}$  2.3 Hz, C6), 131.56 (d,  $^1J_{PC}$  152.3 Hz, C3), 131.76 (d,  $^2J_{PC}$  6.8 Hz, C18), 132.64 (d,  $^4J_{PC}$  2.3 Hz, C20), 133.54 (d,  $^2J_{PC}$  6.1 Hz, C8), 138.73 (d,  $^2J_{PC}$  4.4 Hz, C4), 139.31 (s, C9), 148.91 (d,  $^2J_{PC}$  6.9 Hz, C16).



**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 25.08 (Pa), 33.31 (Pb).

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-2-((5-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino)fenil fosfonamida (216)**

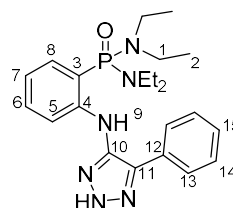
**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Sólido blanco, 24 %.

**F. Empírica:** C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>OP.

**Punto de fusión:** 138-139 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1444 (m, N=N), 1017 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 427.2375 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>OP]<sup>+</sup>: 427.2376.



**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.07 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz, H2), 3.17 (dq, 8H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Hz H1), 6.80 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H5), 7.29 (m, 2H, H6, H15), 7.37 (m, 3H, H7, H14), 7.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 6.3 Hz, H8), 7.88 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H13), 9.93 (s, 1H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C2), 38.74 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.7 Hz, C1), 114.27 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 153.7 Hz, C3), 115.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 10.3 Hz, C5), 117.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Hz, C7), 126.91 (s, C13), 127.90 (s, C15), 128.61 (s, C14), 129.91 (s, C12), 132.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.3 Hz, C8), 132.70 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.2 Hz, C6), 148.28 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.4 Hz, C4).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 33.85.

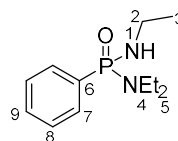
***N*-etil-*P*-fenilfosfonamidato de etilo (217)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:hex 1:1. Líquido anaranjado, 6 %.

**F. Empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OP.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1210 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 241.1421 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OP]<sup>+</sup>: 241.1470.





**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H3), 1.18 (dt, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 0.6 Hz, H5), 2.26 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 13.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H1), 3.10 (m, 6H, H2, H4), 7.46 (m, 3H, H8, H9), 7.82 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 12.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.7 Hz, H7).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.5 Hz, C5), 17.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.5 Hz, C3), 35.13 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 1.1 Hz, C2), 38.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Hz, C4), 128.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.4 Hz, C8), 131.19 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.8 Hz, C9), 131.50 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 9.1 Hz, C7), 133.41 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 151.3 Hz, C6).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.88.

**Síntesis de los compuestos 220 y 221.** Sobre una disolución de **168a** (100 mg, 0.14 mmol) en DMF seca (2 mL), se añade un exceso de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (100 μL, 0.8 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación a 70 °C durante 16 horas.<sup>31</sup> A continuación, se añade agua lentamente y se lleva a cabo un procesado acuoso en medio básico (disolución NaOH 1M), recuperando el compuesto **221**.<sup>32</sup> La acidificación de las fases acuosas, seguida de una extracción con acetato de etilo, permitió aislar **220**.

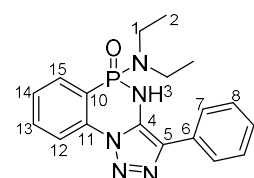
**5-(dietilamino)-3-fenil-4H-benzo[c][1,2,3]triazolo[1,5-e][1,5,2]diazafosfinin 5-óxido (220)**

**Purificación:** Extracción ácido-base. Sólido pardo, 36 %.

**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OP.

**Punto de fusión:** 181-183 °C.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 1021 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).



<sup>31</sup> Dong, W.; Chen, Z.; Xu, J.; Miao, M.; Ren, H. Synthesis of Benzo-Fused Cyclic Compounds via Intramolecular Cyclization of Aryltriazenes. *Synthesis* **2016**, *27*, 1318-1334.

<sup>32</sup> Alessi, M.; Patel, J. J.; Zumbansen, K.; Snieckus, V. The Tetraethylphosphorodiamidate (OP(O)(NEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) Directed Metalation Group (DMG). Directed ortho and Lateral Metalation and the Phospha Anionic Fries Rearrangement. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2147-2151.

**HRMS (m/z):** 354.1478 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 354.1478.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Hz, H2), 3.08 (m, 4H, H1), 7.26 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H9), 7.41 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H8), 7.53 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 0.9 Hz, H14), 7.75 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H7), 7.79 (m, 2H, H13, H15), 8.43 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.6 Hz, H12).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.1 Hz, C2), 39.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.8 Hz, C1), 115.05 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 156.2 Hz, C10), 117.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.2 Hz, C12), 126.07 (s, C7), 127.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 13.3 Hz, C14), 127.48 (s, C9), 128.76 (s, C8), 129.69 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.9 Hz, C15), 129.81 (s, C6), 130.12 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.5 Hz, C5), 132.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.3 Hz, C4), 133.66 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 1.9 Hz, C13), 137.46 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 3.7 Hz, C11).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.96.

---

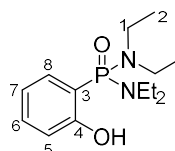
***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-2-hidroxifenil fosfonamida (221)**

---

**Purificación:** Extracción ácido-base. Aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.05 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Hz, H2), 3.06 (m, 8H, H1), 6.82 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 3.2 Hz, H5), 6.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.2 Hz, H7), 7.23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 14.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.6 Hz, H8), 7.33 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz, H6).

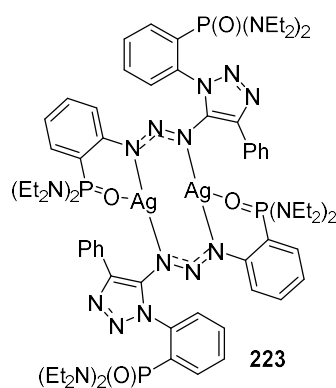
**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 35.14.



**Síntesis del complejo 223.** Para la síntesis de **223**, se disolvió el compuesto **168a** (30 mg, 0.042 mmol), en una mezcla de DCM (0.5 mL) y ACN (0.5 mL) en presencia de trietilamina (5.4 μL, 0.042 mmol). Sobre esa mezcla, se añade AgNO<sub>3</sub> (7.2 mg, 0.042 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas.<sup>33</sup> A continuación, se elimina por filtración el precipitado formado y se deja cristalizando a temperatura ambiente. A las 24 horas, aparecen cristales de color amarillo de **223**. Rdto.: 35 %. Pf: descompone antes de fundir. IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):

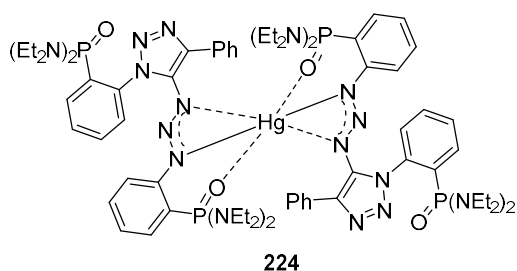
<sup>33</sup> Cai, Z.-M.; Yu, G.; Lv, Q.-Y.; Jiang, W.-Q.; Zhan, S.-Z. Synthesis and Structures of Dinuclear Copper(I) and Silver(I) 1,3-Bis-[(2-chloro)benzene]triazenide Complexes. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2012**, 638, 1519-1522.

3400 (w, NH), 1433 (m), 1019 (s, P=O), 738 (m), 700 (m). *Anal. Calc.* para  $C_{72}H_{106}Ag_2N_{26}O_4P_4$ : C, 52.24 %; H, 6.45 %; N, 16.92 %. Obtenido: C, 50.20 %; H, 6.67 %; N, 15.94 %.

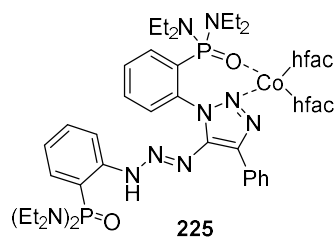


**Síntesis del complejo 224.** El compuesto **224** se sintetizó empleando un procedimiento bibliográfico.<sup>34</sup> Sobre una disolución de **168a** (30 mg, 0.042 mmol), en THF (1 mL), se añade otra disolución de  $HgOAc_2$  (6.6 mg, 0.021 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añade 1 mL de hexano para promover la cristalización. A los 12 días aparecen cristales de color amarillo intenso de **224**. Rdto.: 55 %. Pf: 98-99 °C. IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2971 (m), 1381 (s), 1209 (s), 1166 (s), 1021 (s, P=O), 948 (s), 772 (m), 699 (m). *Anal. Calc.* para  $C_{72}H_{106}HgN_{26}O_4P_4$ : C, 52.72 %; H, 6.51 %; N, 17.08 %. Obtenido: C, 52.72 %; H, 6.72 %; N, 16.96 %.

<sup>34</sup> Gharamaleki, A.; Goodarzi, J.; Bolouhari, A. H. S.; Hooshmand, S.; Rofouei, M. K.; Notash, B. Synthesis, Crystal Structure, Solution Study and In Silico ADME Profiling of Various Asymmetric Functionalized Triazenes. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2015**, *25*, 892-905.



**Síntesis del complejo 225.** Sobre una disolución de 10 mg (0.021 mmol) de  $\text{Co}(\text{hfac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 10 mL of *n*-heptano a ebullición, se añaden 15 mg (0.021 mmol) de **168a** disueltos en AcOEt. La mezcla de reacción se mantiene a 110 °C durante 5 minutos y después se filtra en caliente y se deja bajar a temperatura ambiente. Tras 24 horas, se obtienen cristales rojos de **224**. Rdto.: 70 %. Pf: 175-176 °C. IR (ATR,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 2976 (w), 1649 (m), 1500 (m), 1250 (s, CF), 1193 (s, CF), 1140 (s), 1020 (s, P=O), 766 (m), 664 (m). *Anal. Calc.* para  $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{CoF}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_6 \text{ P}_2$ : C, 46.28 %; H, 4.73 %; N, 11.73 %. Obtenido: C, 46.18 %; H, 4.83 %; N, 11.69 %.



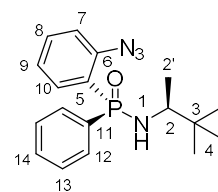
**Síntesis del compuesto 236.**<sup>10</sup> A una disolución de la fosfinamida **14** (1 g, 3.32 mmol) en 10 mL de THF, se añade otra disolución de *tert*-BuLi (4.3 mL de una solución 1.7 M en pentano, 2.2 equiv) a -78 °C. Tras una hora de metalación, se añade tosil azida (0.6 mL, 1.2 equiv). La reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales y a continuación se añade agua, se extrae con acetato de etilo (3 × 15 mL), se lavan las fases orgánicas con una disolución de cloruro amónico saturada (2 × 15 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran en un rotavapor.

***(S)*-N-((*S*)-3,3-dimetilbutan-2-il)-*P*-(2-azidofenil)-*P*-fenilfosfinamida (236)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 1:1. Sólido pardo, 89 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.88 (s, 9H, H4), 1.21 (m, 3H, H2'), 3.22 (m, 2H, H1, H2), 7.20 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0, H7), 7.27 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 2.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.0 Hz, H9), 7.44 (m, 3H, H13, H14), 7.53 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6, <sup>5</sup>J<sub>PH</sub> 1.0 Hz, H8), 7.79 (m, 2H, H12), 8.07 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Hz, H10).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.0.



**Síntesis de 235.** La amina **235** se sintetizó mediante el mismo procedimiento de reducción aplicado para la síntesis de **91**, partiendo en este caso de 400 mg (1.17 mmol) de la azida **236**.<sup>16</sup>

***(S)*-N-((*S*)-3,3-dimetilbutan-2-il)-*P*-(2-aminofenil)-*P*-fenilfosfinamida (235)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 4:1. Aceite rosa, 92 %.

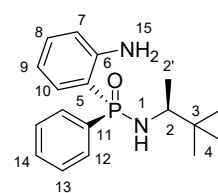
**F. Empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OP.

**IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 3399 (w, NH), 3312 (w, NH), 3205 (w, NH), 1108 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 317.1777 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OP]<sup>+</sup>: 317.1777.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.92 (s, 9H, H4), 1.26 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.6 Hz, H2'), 2.72 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.4, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 4.7 Hz, H1), 2.99 (m, 1H, H2), 5.70 (sa, 2H, H15), 6.61 (m, 2H, H7, H9), 7.18 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H8), 7.34 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 13.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Hz, H10), 7.48 (m, 3H, H13, H14), 7.92 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.2 Hz, H12).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 19.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.0 Hz, C2'), 26.49 (s, C4), 34.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 6.7 Hz, C3), 56.25 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Hz, C2), 110.47 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 132.0 Hz,



C5), 116.29 (d,  $^3J_{PC}$  12.6 Hz, C7), 116.70 (d,  $^3J_{PC}$  10.2 Hz, C9), 128.45 (d,  $^3J_{PC}$  12.4 Hz, C13), 131.68 (d,  $^4J_{PC}$  2.8 Hz, C14), 132.05 (d,  $^2J_{PC}$  9.3 Hz, C12), 132.99 (d,  $^4J_{PC}$  2.2 Hz, C8), 133.40 (d,  $^2J_{PC}$  9.2 Hz, C10), 133.73 (d,  $^1J_{PC}$  128.2 Hz, C11), 152.98 (d,  $^2J_{PC}$  6.8 Hz, C6).

RMN  $^{31}P$  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 29.1.

**Síntesis del ligando 234.**<sup>35</sup> A una disolución de **235** (103 mg, 0.33 mmol) en tolueno seco (3 mL), se añaden tamices moleculares de 4 Å y formil-TTF (75.8 mg, 0.33 mmol). La mezcla se lleva a reflujo de tolueno durante 48 horas, se filtra y se elimina el disolvente a vacío.

***(S)*-P-(2-(((*E*)-[2,2'-bi(1,3-ditioliliden)]-4-ilmetileno)amino)fenil)-*N*-((*S*)-3,3-dimetilbutan-2-il)-*P*-fenilfosfinamida (**234**)**

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente: AcOEt:Hexano 2:1. Sólido rojo, 27 %.

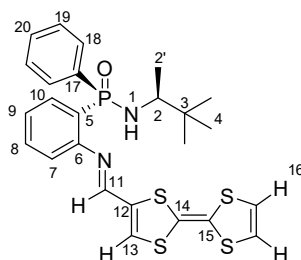
**F. Empírica:**  $C_{25}H_{27}N_2OPS_4$ .

**IR (ATR,  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 1111 (s, P=O).

**HRMS (m/z):** 531.0812 (MH)<sup>+</sup>, calculado para  $[C_{25}H_{27}N_2OPS_4]^+$ : 531.0812.

**RMN  $^1H$**  (300.13 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.91 (s, 9H, H4), 1.28 (d, 3H,  $^3J_{HH}$  6.7 Hz, H2'), 3.38 (ddq, 1H,  $^3J_{PH}$  15.6,  $^3J_{HH}$  11.0 y 6.9 Hz, H2), 4.45 (t, 1H,  $^3J_{HH} = ^3J_{PH}$  11.0 Hz, H1), 6.72 (m, 2H, H16), 7.25 (dd, 1H,  $^3J_{HH}$  7.9,  $^4J_{PH}$  5.1 Hz, H7), 7.39 (m, 4H, H9, H19, H20), 7.54 (t, 1H,  $^3J_{HH}$  7.6 Hz, H8), 7.67 (s, H13), 7.82 (ddd, 2H,  $^3J_{PH}$  12.7,  $^3J_{HH}$  7.4,  $^4J_{HH}$  1.6 Hz, H18), 8.16 (ddd, 1H,  $^3J_{PH}$  12.8,  $^3J_{HH}$  7.7,  $^4J_{HH}$  1.7 Hz, H10).

**RMN  $^{13}C$**  (75.47 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 18.59 (d,  $^3J_{PC}$  2.3 Hz, C2'), 26.14 (s, C4), 34.64 (d,  $^3J_{PC}$  4.8 Hz, C3), 53.86 (d,  $^2J_{PC}$  1.5 Hz, C2), 105.69 (s, C14), 114.55 (s,



<sup>35</sup> Cosquer, G.; Pointillart, F.; Le Gal, Y.; Golhen, S.; Cador, O.; Ouahab, L. Coordination Complexes with the Redox Active Tetrathiafulvalene Based Imino-Pyrazine Ligand: Syntheses, a Radical Cation Salt, Crystal Structures and Electrochemistry. *Dalton Trans.* **2009**, 3495-3502.

C15), 117.81 (d,  $^3J_{PC}$  8.8 Hz, C7), 119.54 (s, C16), 119.82 (s, C16), 126.67 (d,  $^3J_{PC}$  11.4 Hz, C9), 127.83 (d,  $^3J_{PC}$  12.7 Hz, C19), 130.53 (d,  $^4J_{PC}$  3.0 Hz, C20), 130.88 (d,  $^2J_{PC}$  10.8 Hz, C18), 131.28 (d,  $^1J_{PC}$  118.1 Hz, C5), 132.49 (d,  $^2J_{PC}$  6.4 Hz, C10), 132.52 (d,  $^4J_{PC}$  2.0 Hz, C8), 133.76 (s, C13), 137.72 (s, C12), 138.64 (d,  $^1J_{PC}$  123.9 Hz, C17), 149.75 (d,  $^2J_{PC}$  5.5 Hz, C6), 151.91 (s, C11).

**RMN  $^{31}P$**  (121.50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 23.2.

#### **Preparación de derivados de TTF. Síntesis de los precursores **240** y **241**.**<sup>36</sup>

Para la síntesis del derivado *orto*-yodado **240** se disolvió 1 g de TTF (4.8 mmol) en THF seco (25 mL) y la mezcla se llevó a  $-78$  °C, tras lo cual se añadió lentamente  $n$ BuLi (3.1 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 4.9 mmol). Pasados 30 minutos de metalación a baja temperatura, se añade yoduro de perfluorohexilo (PFHI, 1.6 mL, 7.2 mmol) y la disolución se deja alcanzar la temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se vierte el crudo sobre agua, se extrae con  $Et_2O$  (3 x 20 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se eliminan los disolventes a vacío. El compuesto se purifica mediante cromatografía flash en columna empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:hex 5:95. Para la segunda etapa se disolvió el compuesto **240** (500 mg, 1.52 mmol) en THF seco (35 mL), tras lo cual se añadió diisopropilamina (0.84 mL, 6.1 mmol), trimetilsililacetileno (1.3 mL, 9.12 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (87.8 mg, 0.076 mmol) y CuI (28.6 mg, 0.15 mmol). La temperatura de la mezcla se subió a  $60$  °C y se agitó durante 16 horas. El procesado de la reacción consiste en una etapa de filtrado por celita y posterior eliminación del disolvente en el rotavapor. El compuesto **241** se purifica finalmente por cromatografía en columna empleando hexano como eluyente.

<sup>36</sup> (a) Kuduva, S. S.; Avarvari, N.; Fourmigué, M. Sb $\cdots$ S and S $\cdots$ S Interactions in the First Neutral and Oxidized Diphenylstibino ( $Ph_2Sb^-$ ) Derivatives of the Redox Active Tetrathiafulvalene (TTF) Core. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 3686-3690. (b) Hasegawa, M.; Takano, J.-I.; Enozawa, H.; Kuwatani, Y.; Iyoda, M. Aggregation of Star-Shaped Tris(tetrathiafulvalenylethynyl)benzene in Solution and in the Solid State. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4109-4112.

---

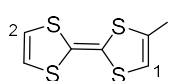
**4-yodo-2,2'-bi(1,3-ditiolilideno) (240)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna AcOEt:Hexano 5:95.

Sólido marrón oscuro, 35 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.35 (s, 2H, H2), 6.44 (s, 1H, H1).



---

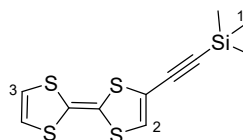
**[(2,2'-bi(1,3-ditioliliden))-4-iletinil]trimetilsilano (241)**

---

**Purificación:** Cromatografía en columna. Eluyente:

hexano. Sólido marrón oscuro, 52 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.22 (s, 9H, H1), 6.66 (s, 2H, H3), 6.95 (s, 1H, H2).



**Síntesis del ligando 238.** El compuesto **238** se sintetizó mediante una reacción de desprotección/CuAACA de **241**. Sobre una disolución de **241** (24 mg, 0.08 mmol) en DMF seca (1 mL), se añade TBAF (0.1 mL de una solución 1 M en THF, 0.1 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade *in situ* **168a** (50 mg, 0.16 mmol) disuelto en DMF (0.4 mL), ascorbato de sodio (16 mg, 0.16 mmol) y sulfato de cobre (1 mg, 0.004 mmol). La mezcla se agita a 45 °C durante 6.5 horas. Posteriormente se añade agua, se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), se seca sobre sulfato de sodio y se eliminan los disolventes a vacío. El crudo de reacción se disuelve en acetona deuterada, donde aparecen cristales rojos de **238**.

---

***N,N,N',N'*-Tetraetil-*P*-(*E*)-(2-(3-(1-(2-(bis(dietilamino)fosforil)fenil)-4-tetraiafulvalenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)triac-2-en-1-il)fenil)fosfonamida (238)**

---



**Purificación:** Cristalización en acetona.

Sólido rojo, 36 %.

**F. Empírica:** C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>4</sub>.

**Punto de fusión:** 170-171 °C.

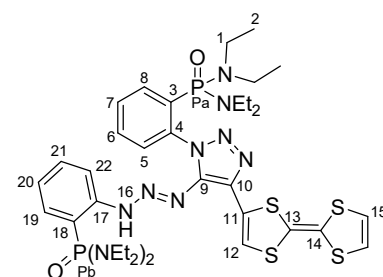
**IR (ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 1444 (m, N=N), 1011 (s, (NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P=O).

**HRMS (m/z):** 847.2706 (MH)<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 847.2706.

**RMN <sup>1</sup>H** (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.93 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.9 Hz, H2), 1.05 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.9 Hz, H2), 2.94 (m, 8H, H1), 3.10 (m, 8H, H1), 6.19 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.0 Hz, H22), 6.52 (s, 2H, H15), 6.98 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Hz, H20), 7.13 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8 Hz, H21), 7.18 (s, 1H, H12), 7.45 (m, 2H, H5, H19), 7.72 (m, 2H, H6, H7), 7.91 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 11.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.8 Hz, H8), 13.67 (s, 1H, H16).

**RMN <sup>13</sup>C** (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 12.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 2.9 Hz, C2), 12.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 3.0 Hz, C2), 37.85 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.2 Hz, C1), 38.31 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.3 Hz, C1), 109.11 (s, C14), 109.73 (s, C13), 114.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.7 Hz, C22), 115.56 (s, C12), 117.15 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 148.1 Hz, C18), 118.85 (s, C15), 119.29 (s, C15), 121.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.4 Hz, C20), 126.37 (s, C11), 128.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.1 Hz, C7), 129.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 8.6 Hz, C5), 131.53 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 148.4 Hz, C3), 131.76 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.7 Hz, C21), 131.81 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> 2.1 Hz, C6), 131.89 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.1 Hz, C19), 132.77 (s, C9), 133.60 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.3 Hz, C8), 141.72 (s, C10), 142.37 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 4.1 Hz, C4), 144.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.7 Hz, C17).

**RMN <sup>31</sup>P** (121.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.22 (Pa), 30.56 (Pb).





**Anexo**

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$  de los nuevos compuestos sintetizados (Figuras A1-A221)

Representación ORTEP de las estructuras cristalinas (Figuras A222-A244)

## Espectros de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{31}\text{P}$ y $^{19}\text{F}$ de los nuevos compuestos sintetizados

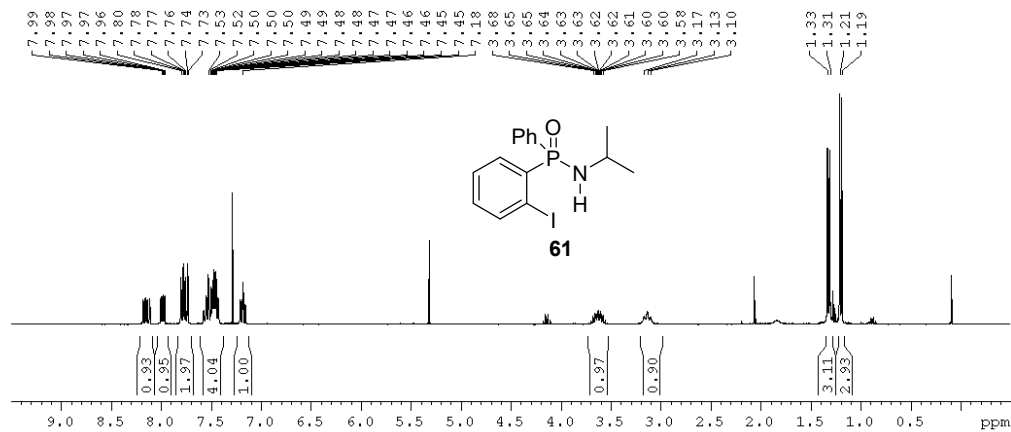


Figura A1. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **61**.

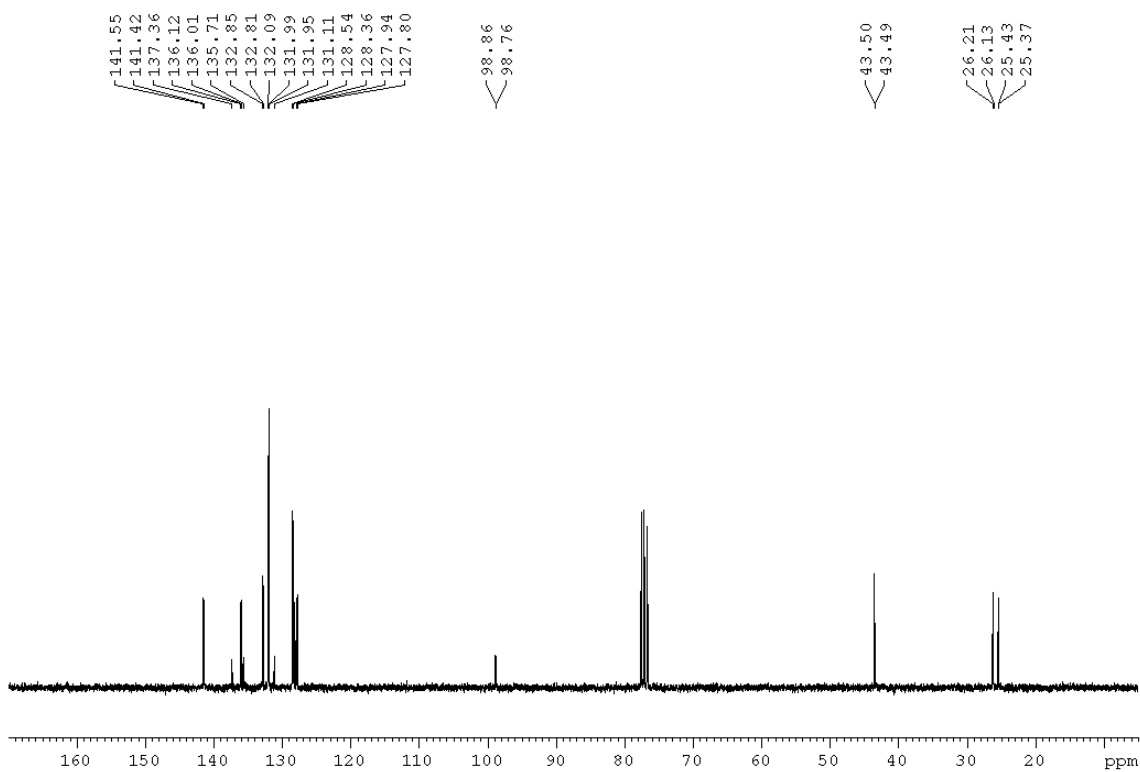


Figura A2. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **61**.

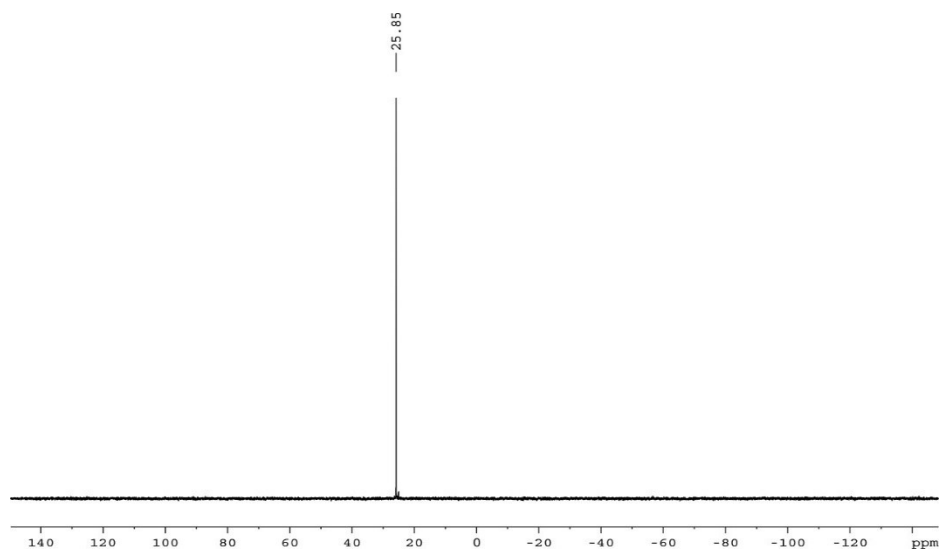


Figura A3. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **61**.

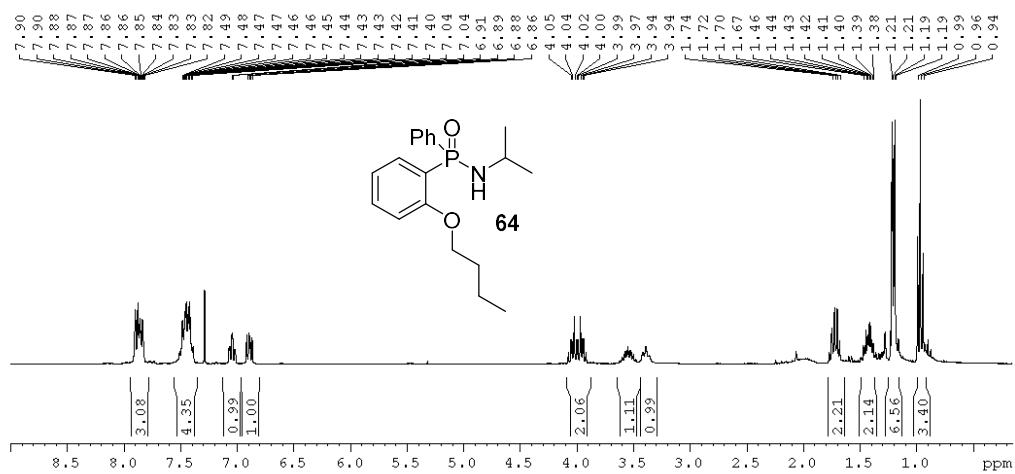


Figura A4. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **64**.

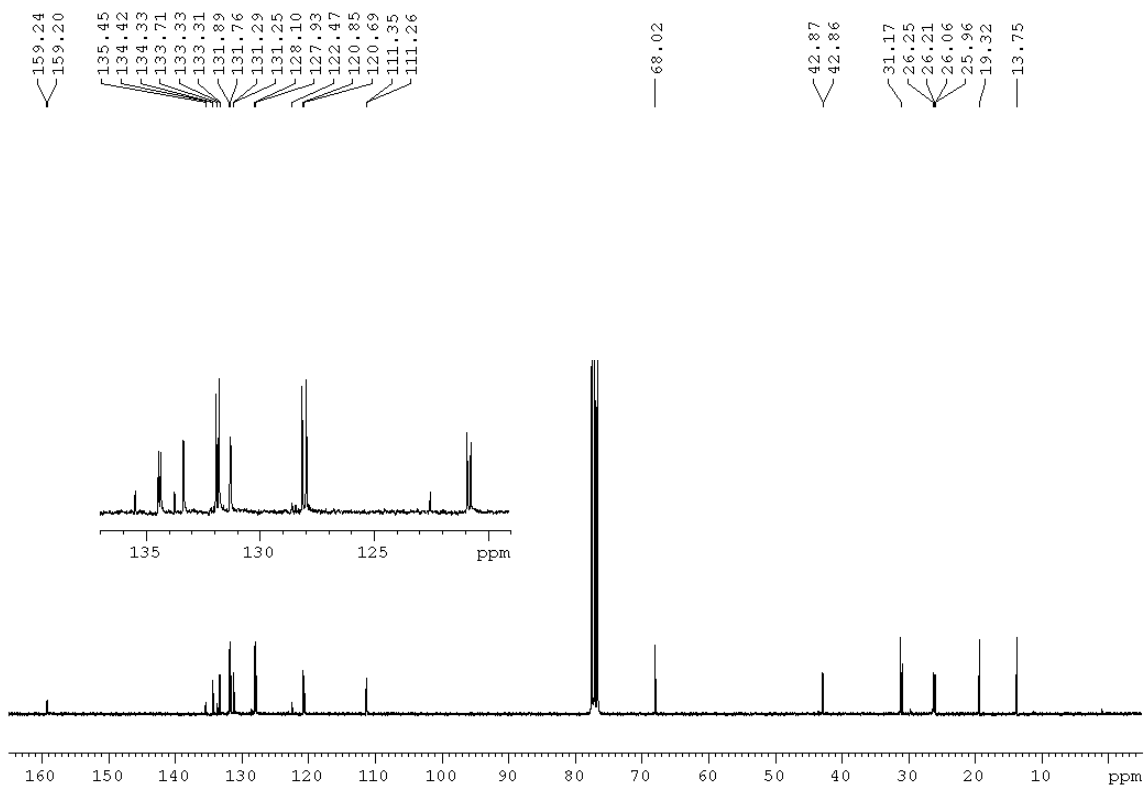


Figura A5. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **64**.

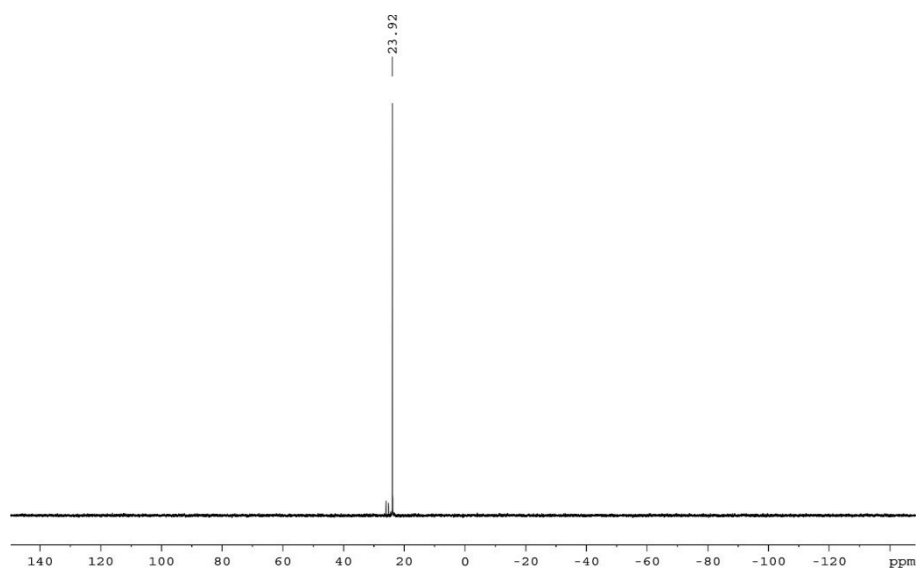


Figura A6. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **64**.

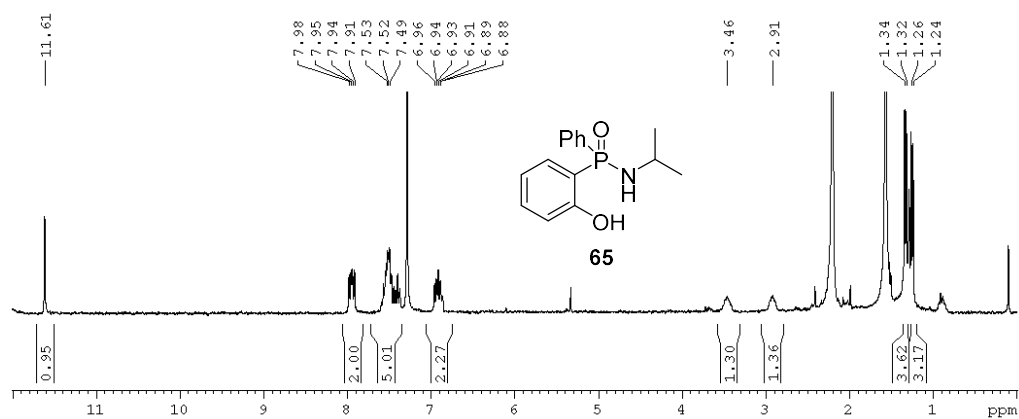


Figura A7. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **65**.

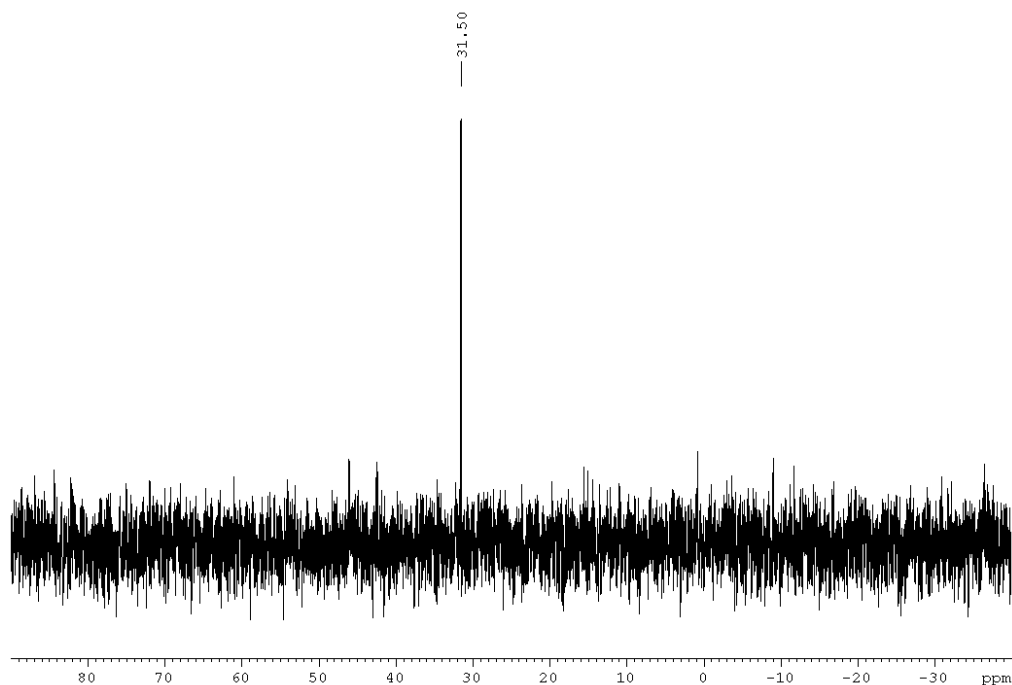


Figura A8. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **65**.

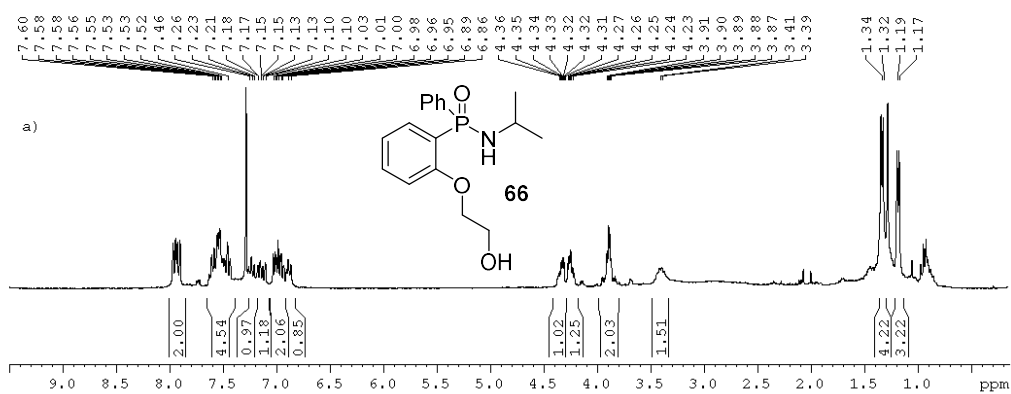


Figura A9. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **66**.

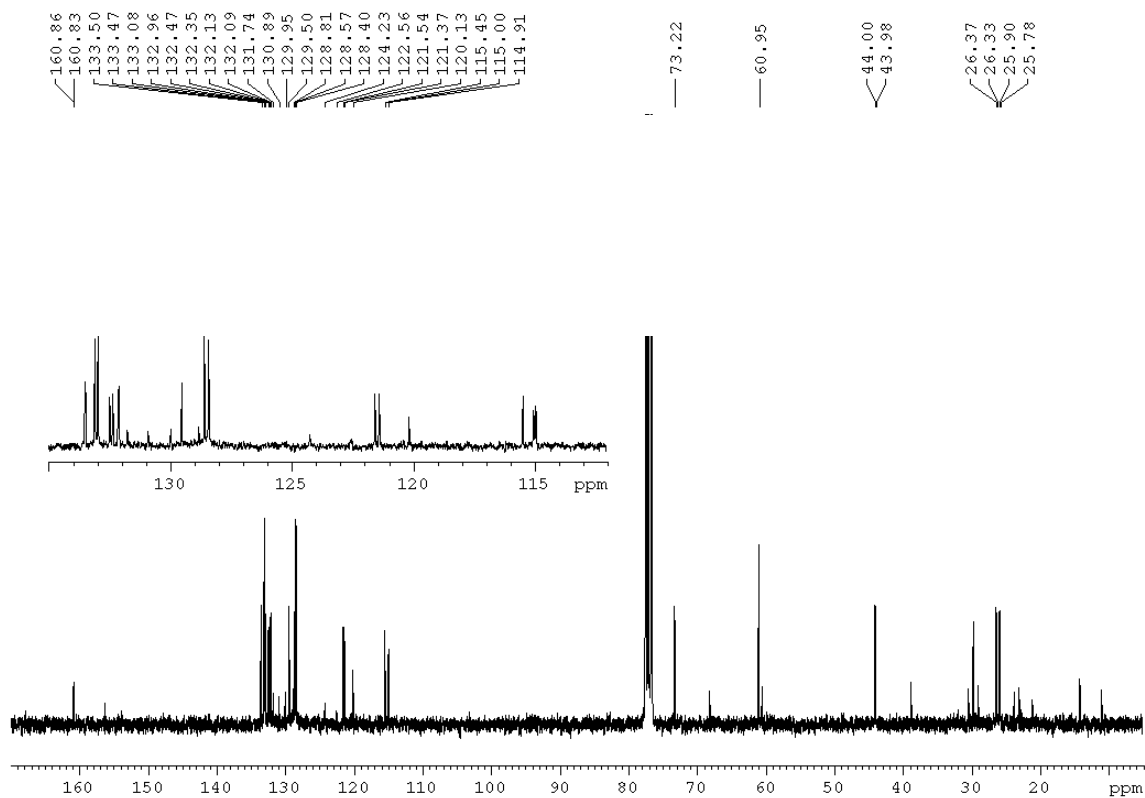


Figura A10. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **66**.

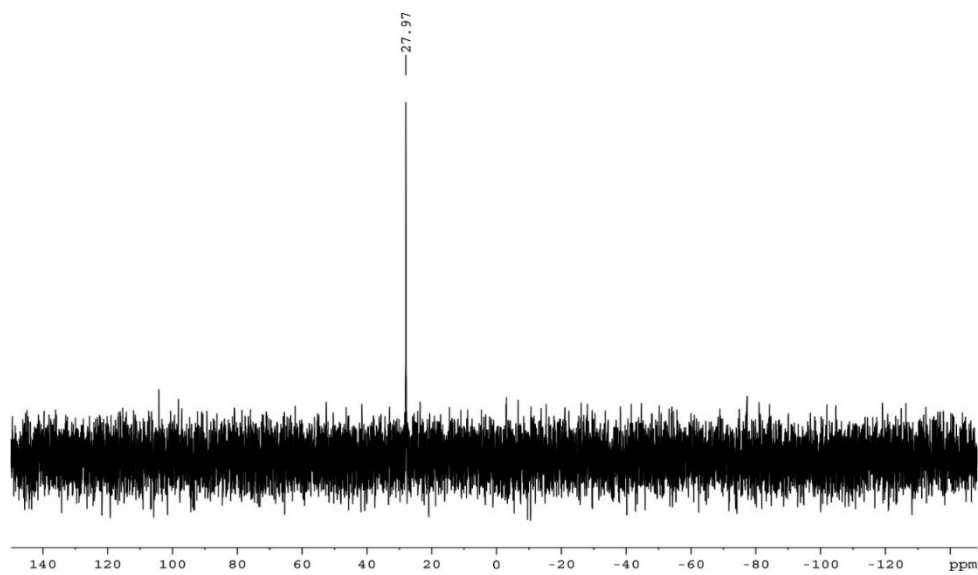


Figura A11. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **66**.



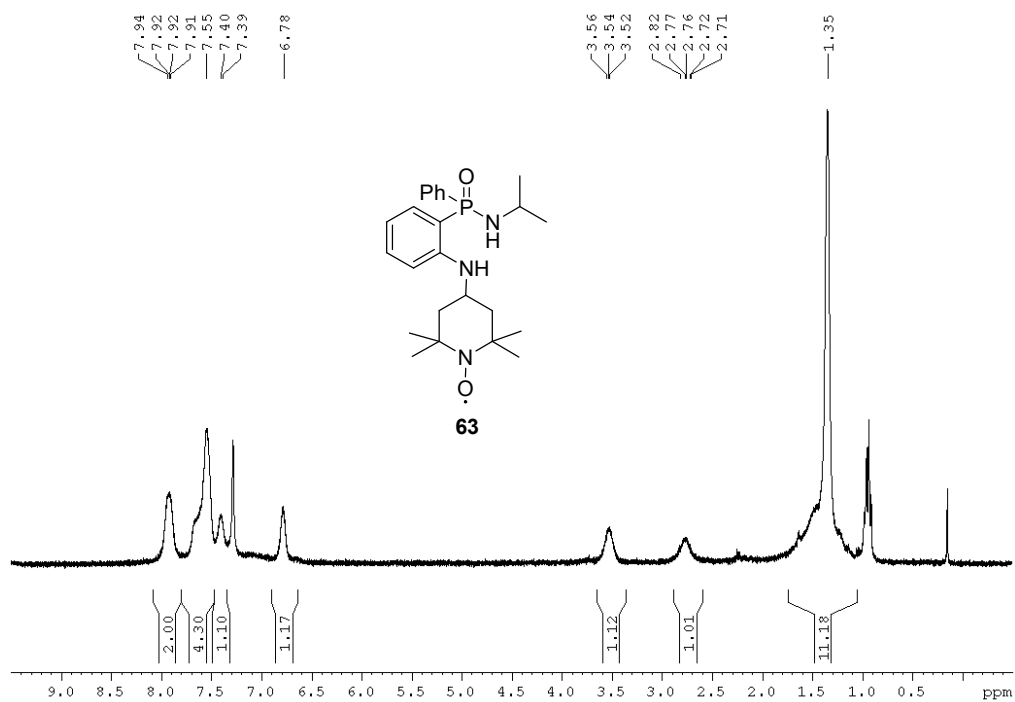


Figura A12. Espectro RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **63**.

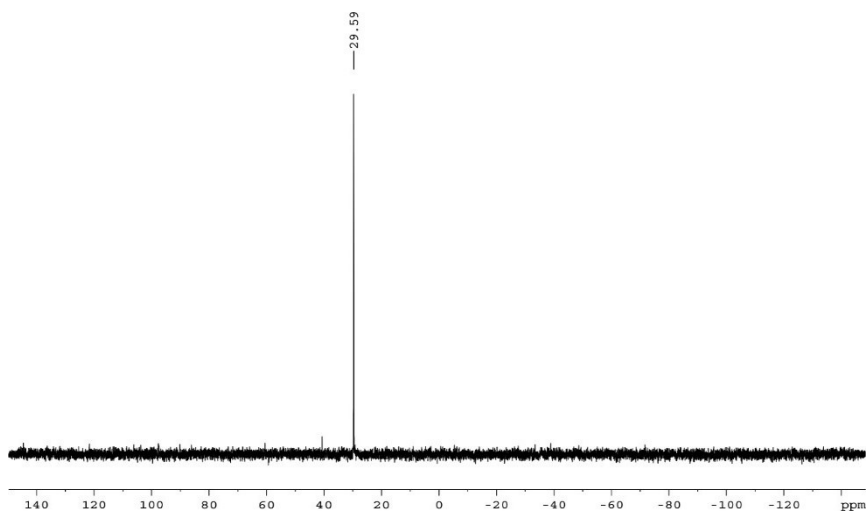


Figura A13. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) de **63**.

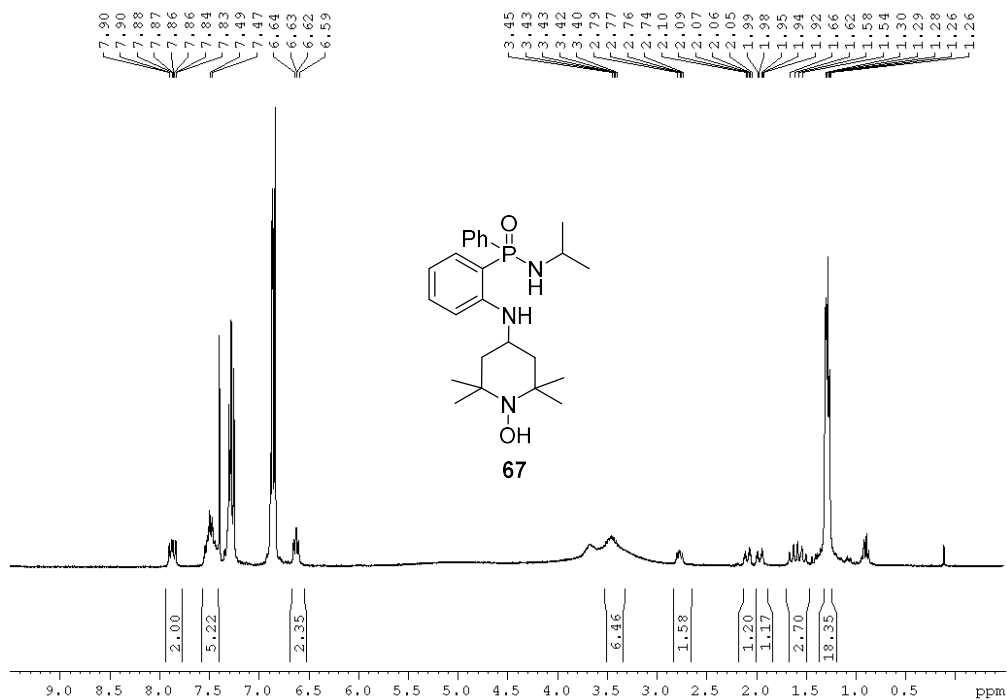


Figura A14. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) en presencia de  $\text{PhNHNH}_2$  de **67**.

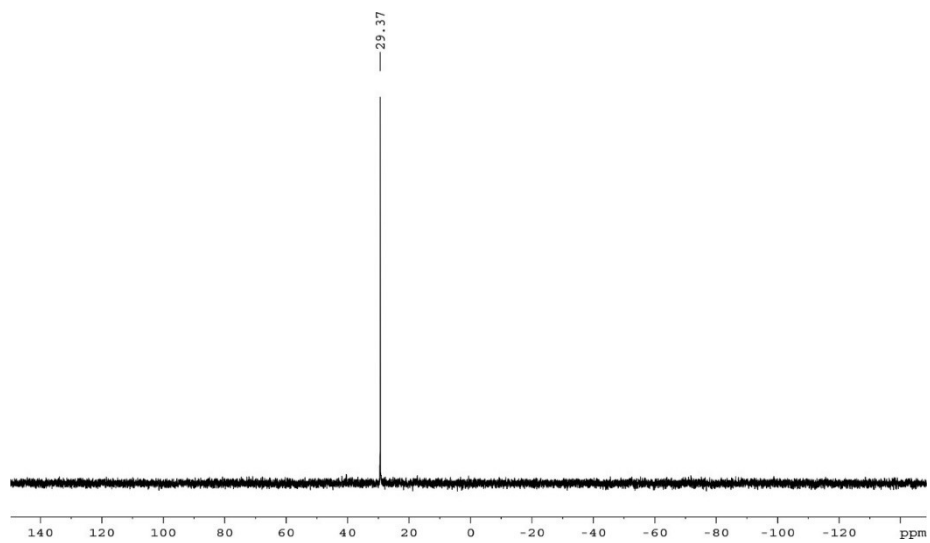


Figura A15. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) en presencia de fenilhidracina de **67**.

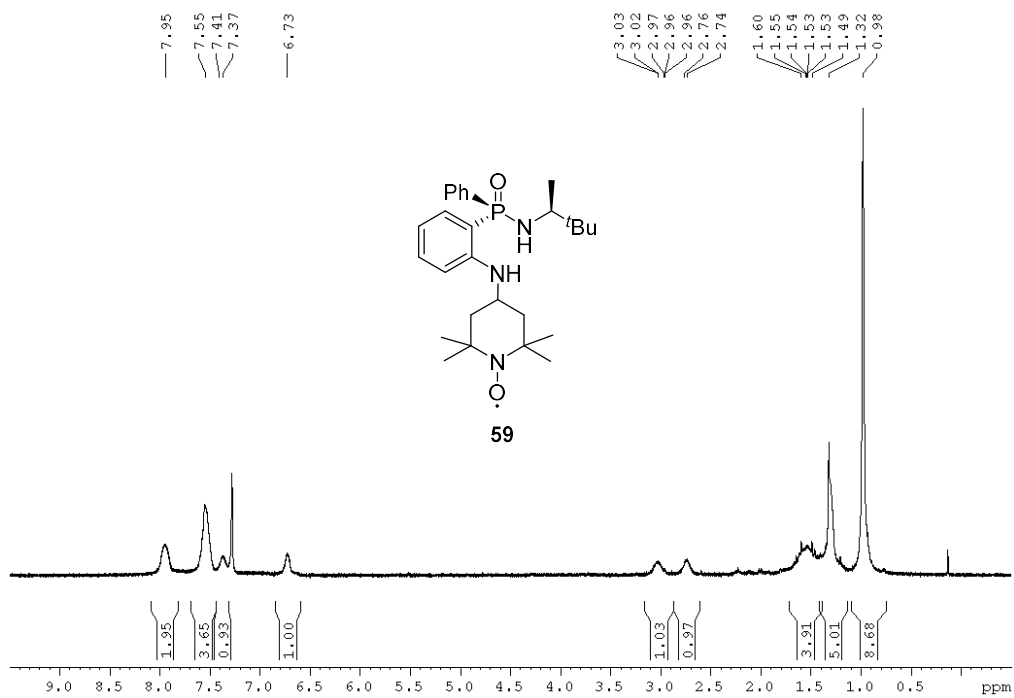


Figura A16. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **59**.

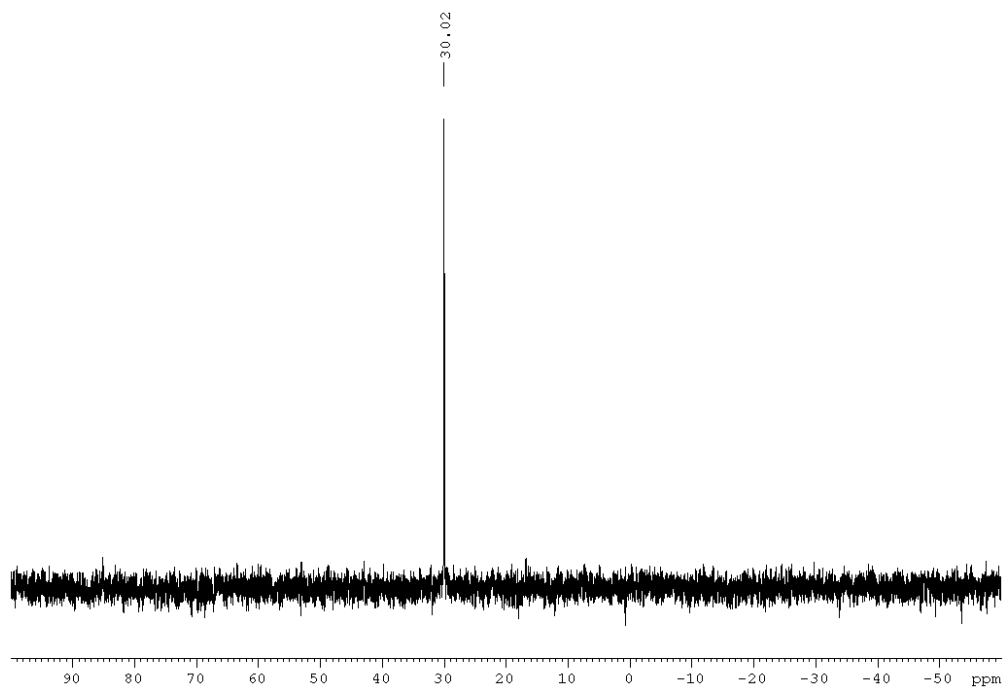
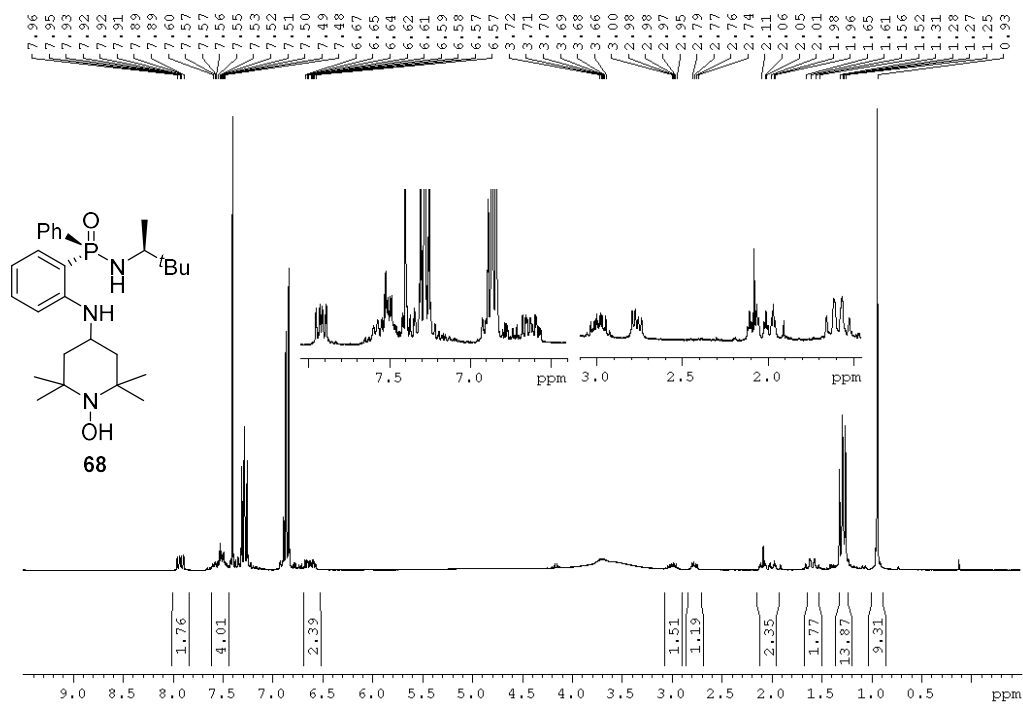
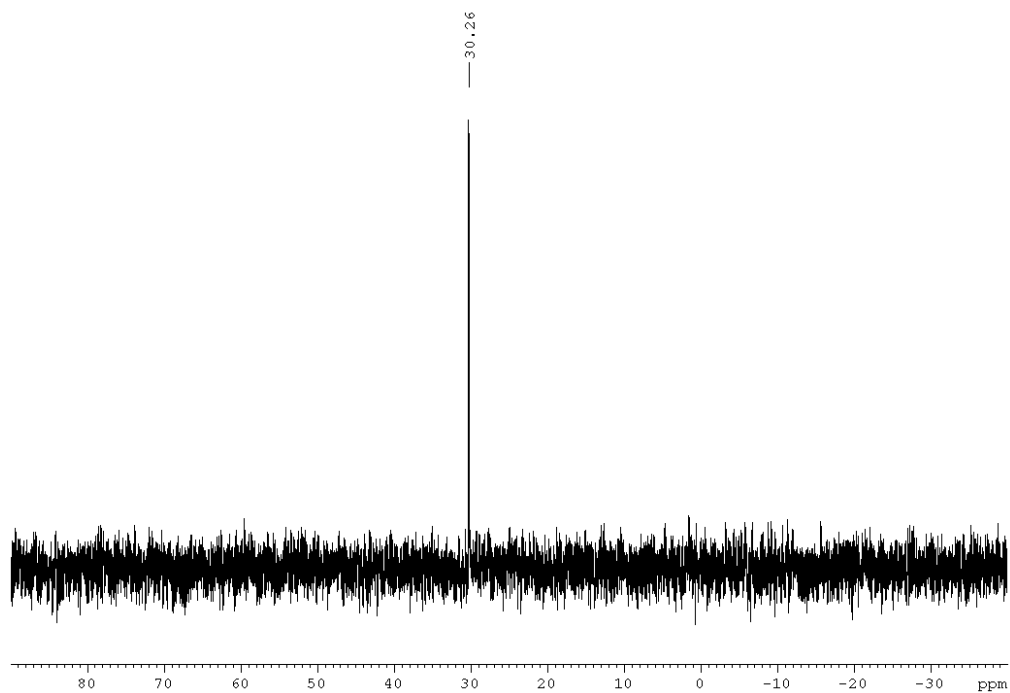


Figura A17. Espectro RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) de **59**.



**Figura A18.** Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) en presencia de PhNHNH<sub>2</sub> de **68**.



**Figura A19.** Espectro RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) en presencia de fenilhidracina de **68**.

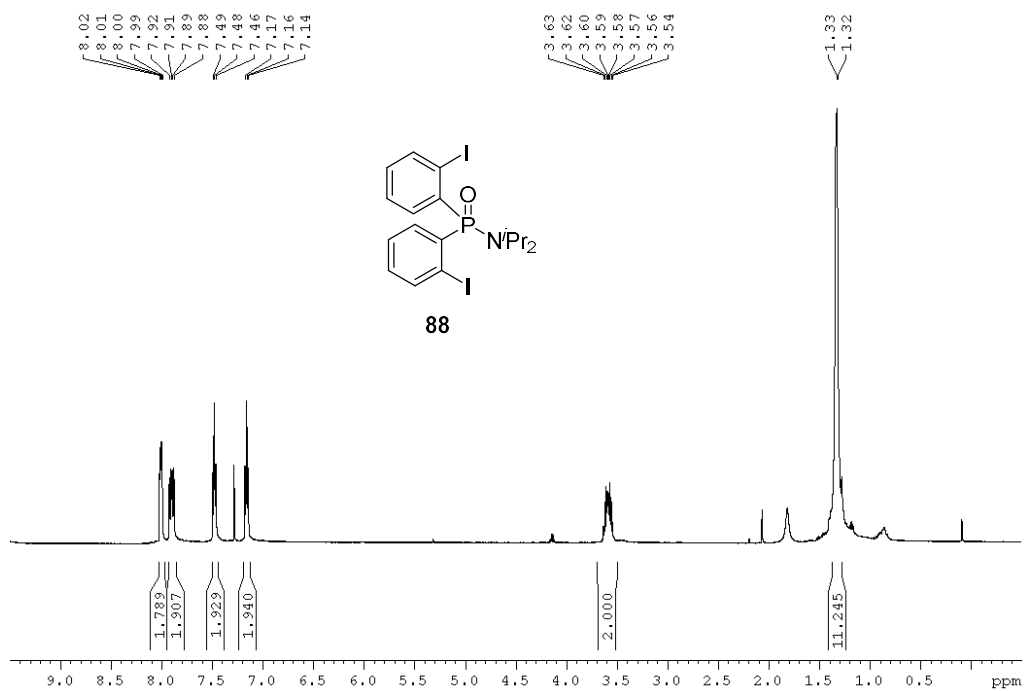


Figura A20. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **88**.

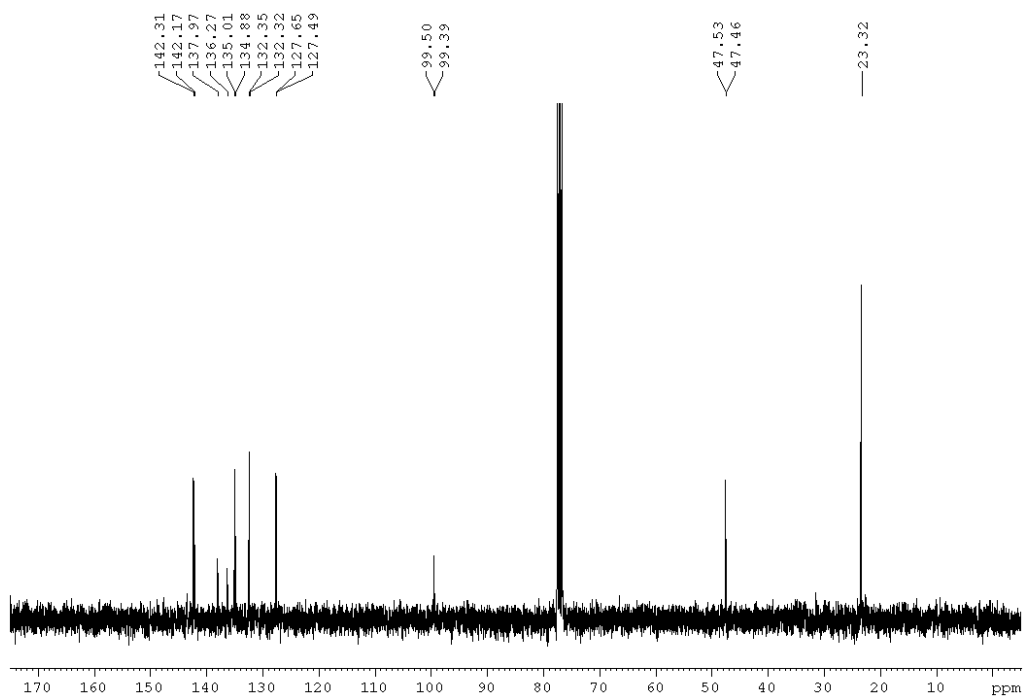


Figura A21. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **88**.

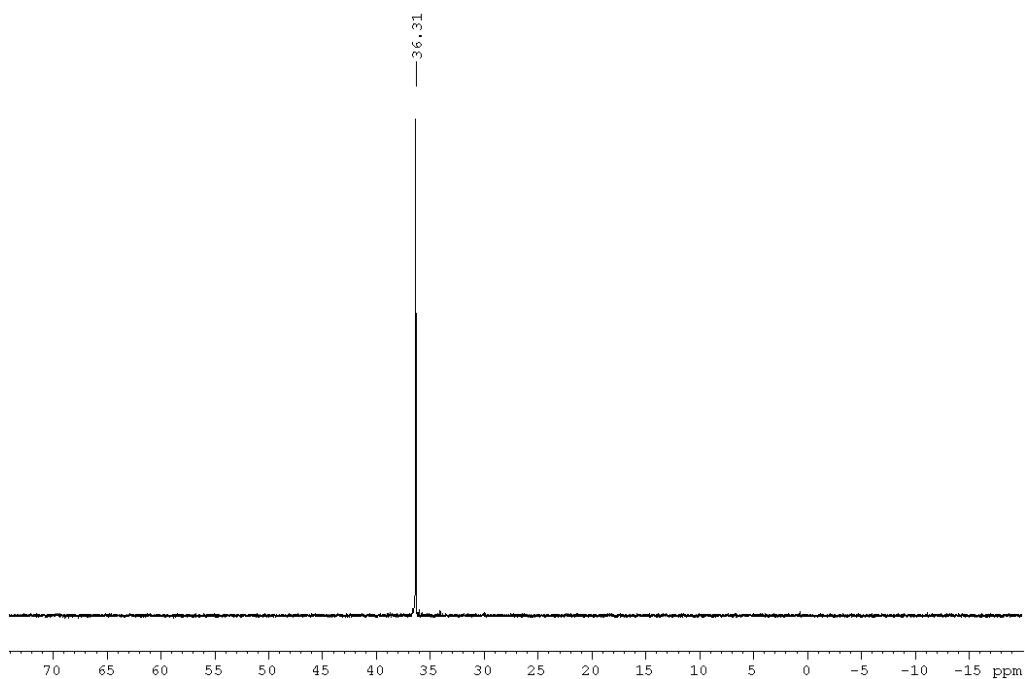


Figura A22. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **88**.

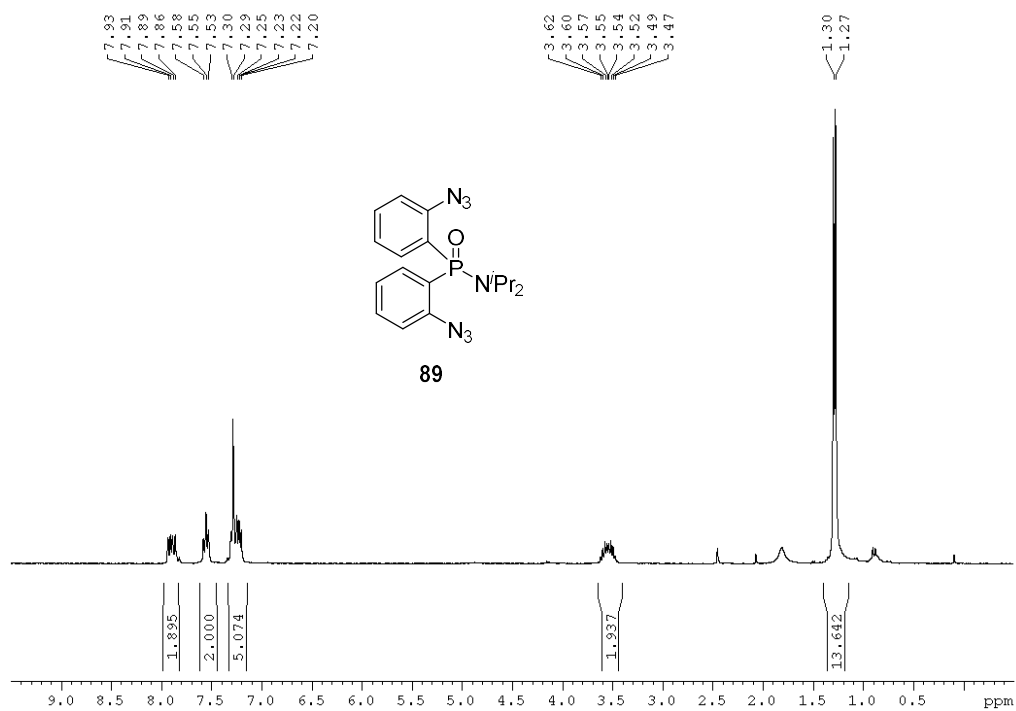


Figura A23. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **89**.

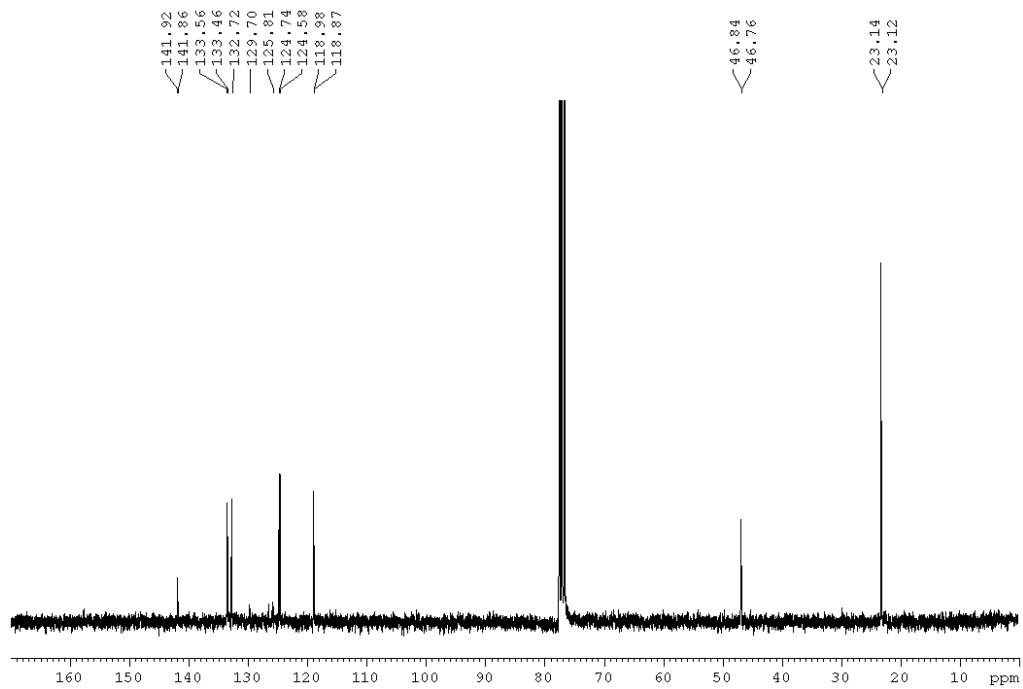


Figura A24. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **89**.

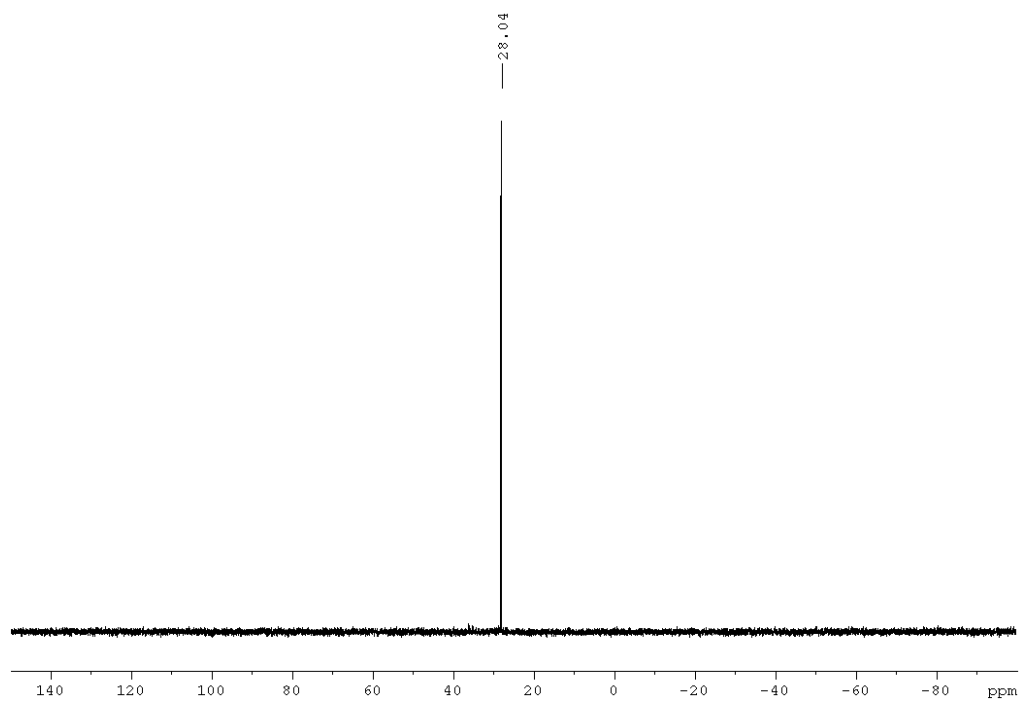


Figura A25. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **89**.

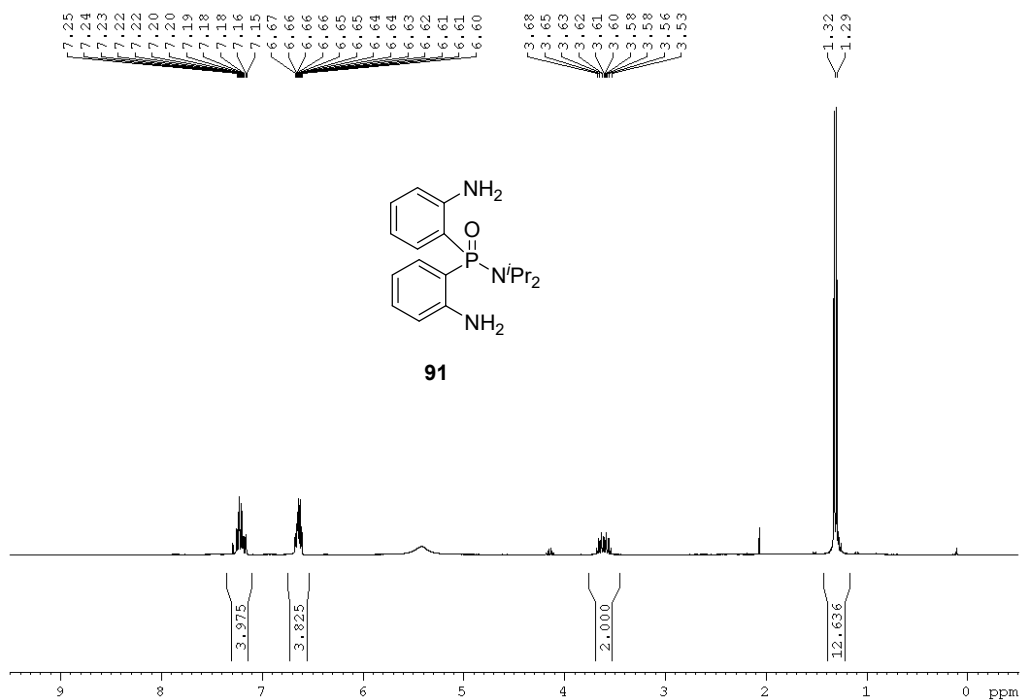


Figura 26. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **91**.

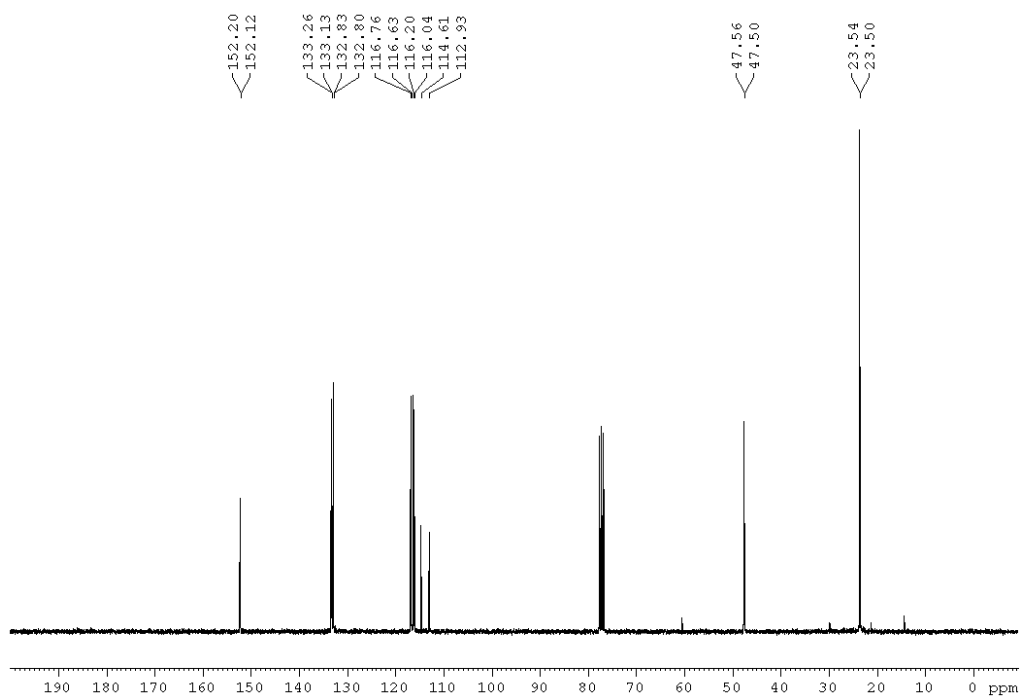


Figura A27. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **91**.



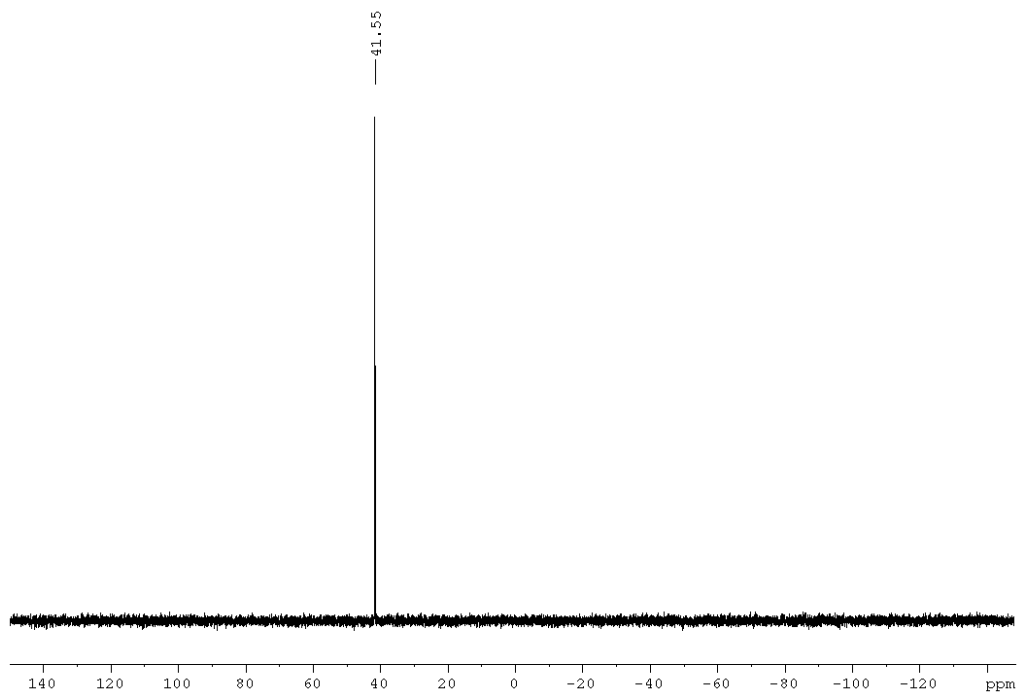


Figura A28. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **91**.

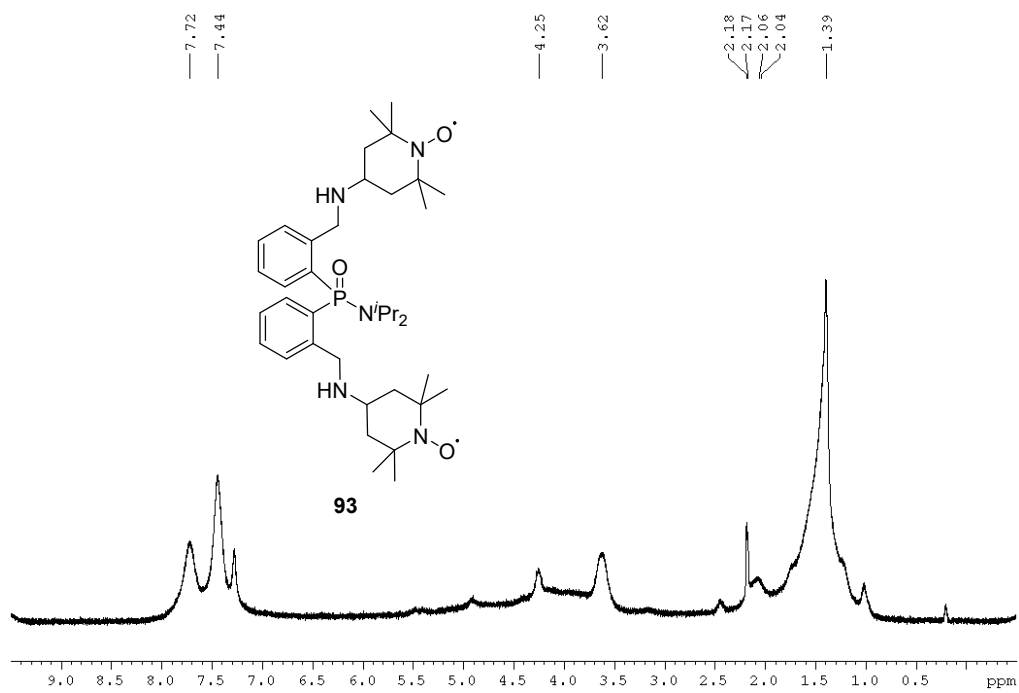


Figura A29. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **93**.

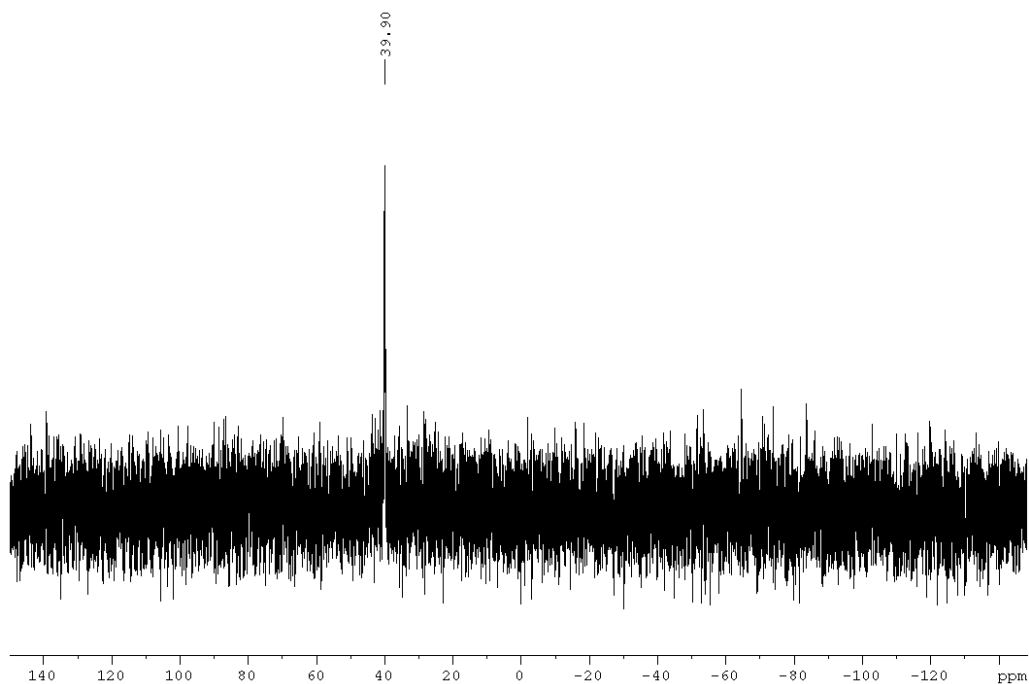


Figura A30. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **93**.

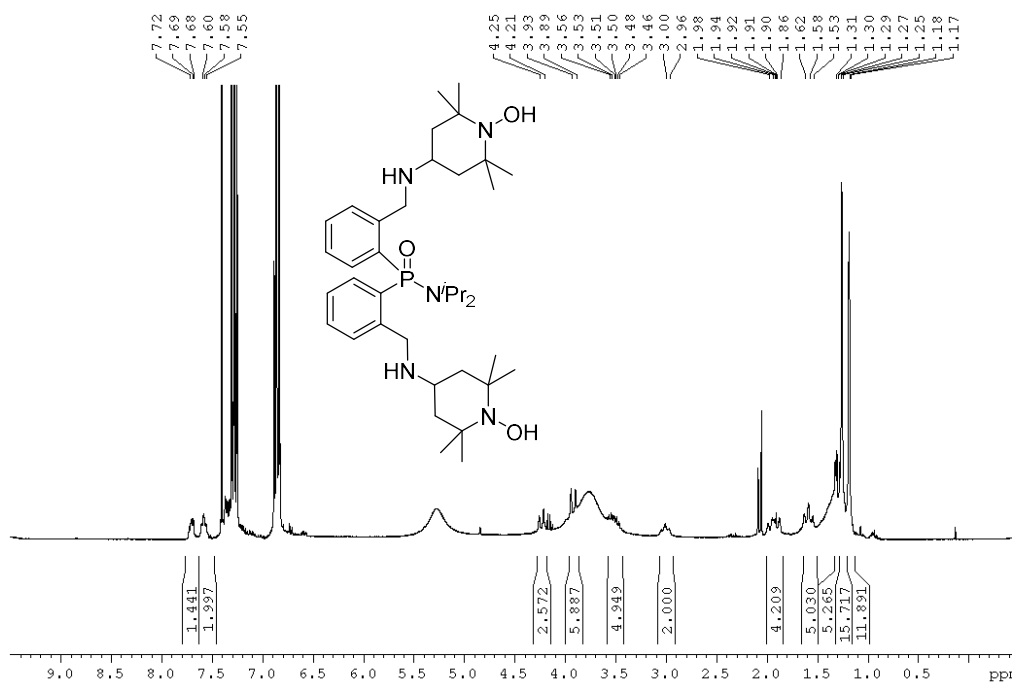


Figura A31. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) en presencia de fenilhidracina de **93**.

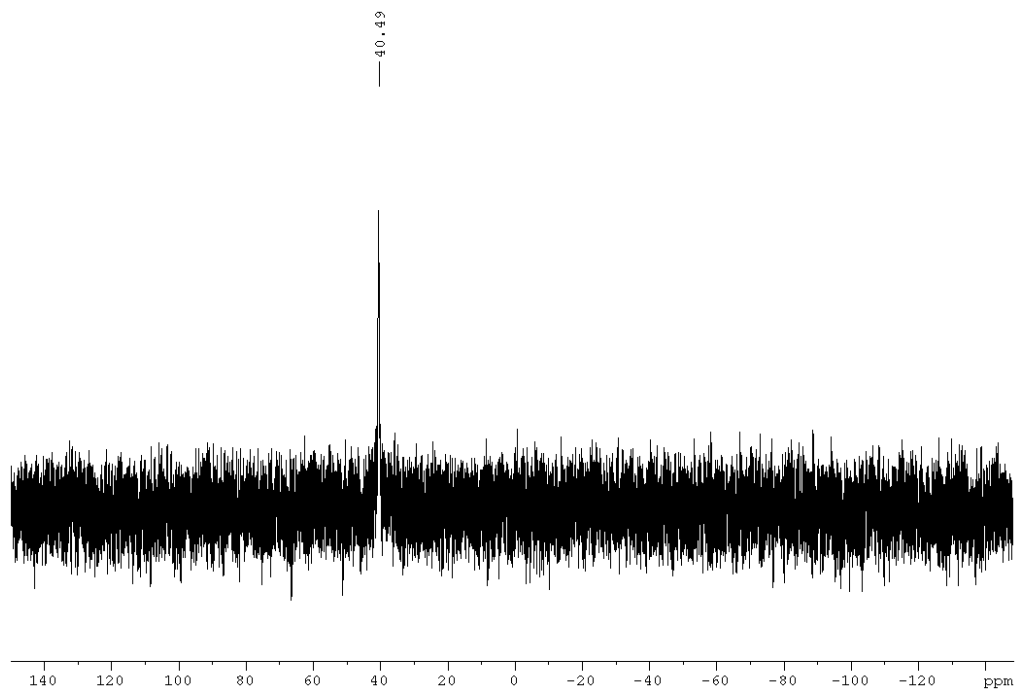


Figura A32. Espectro RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) en presencia de fenilhidracina de **93**.

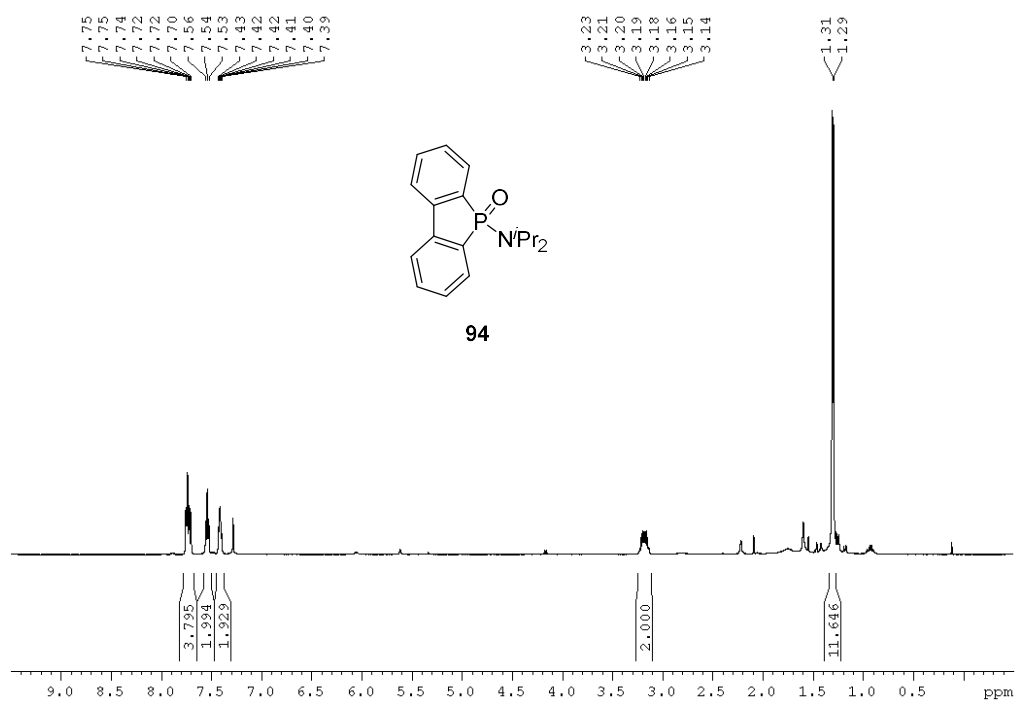


Figura A33. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **94**.

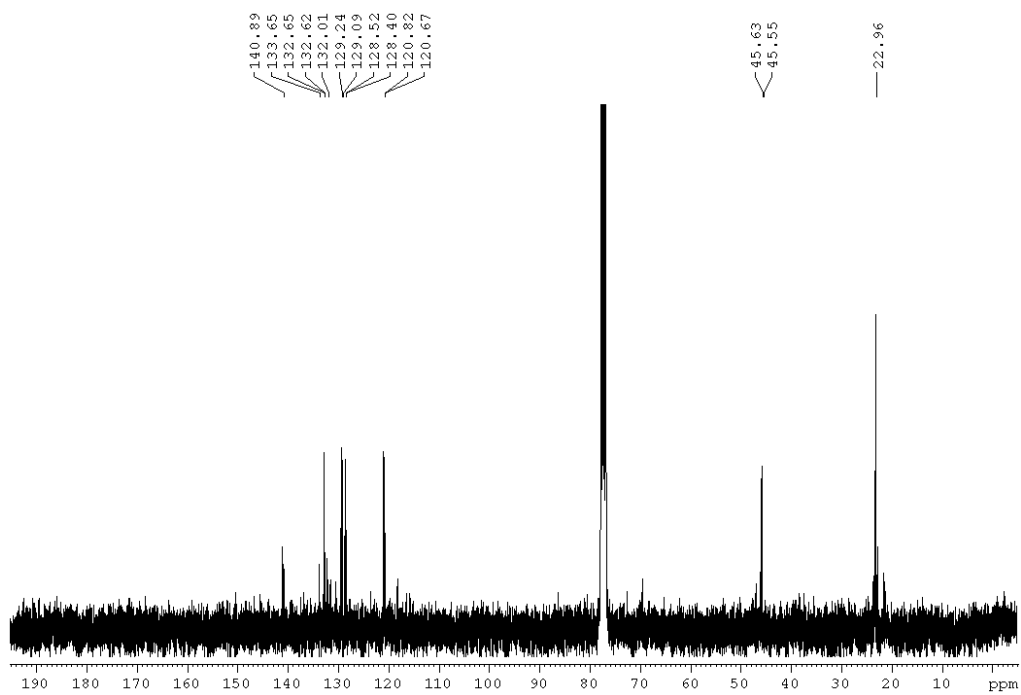


Figura A34. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **94**.

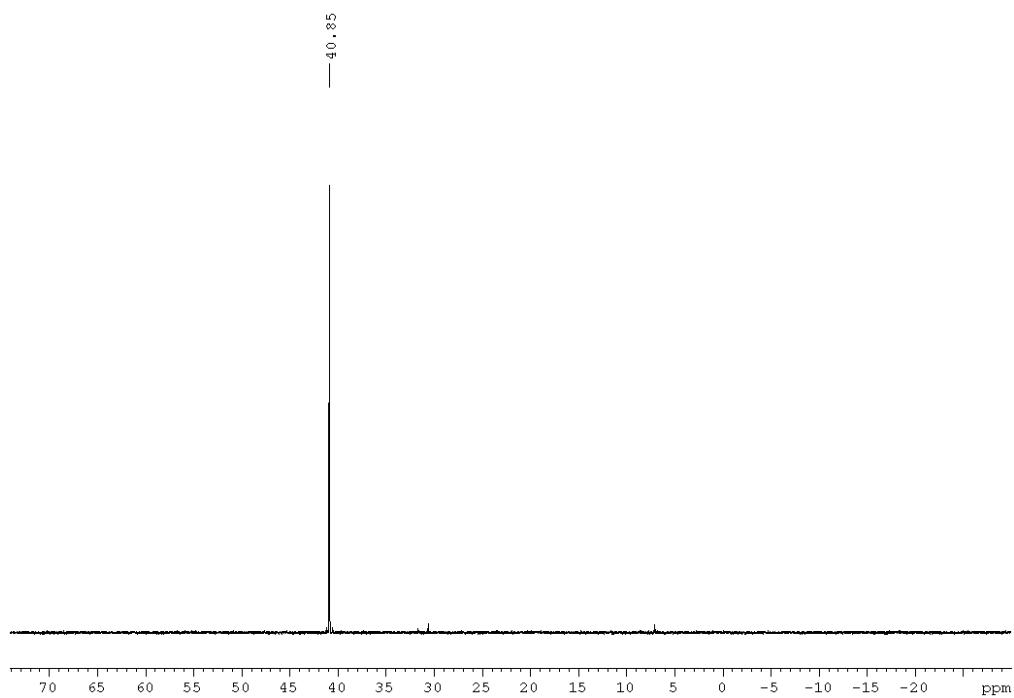


Figura A35. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **94**.

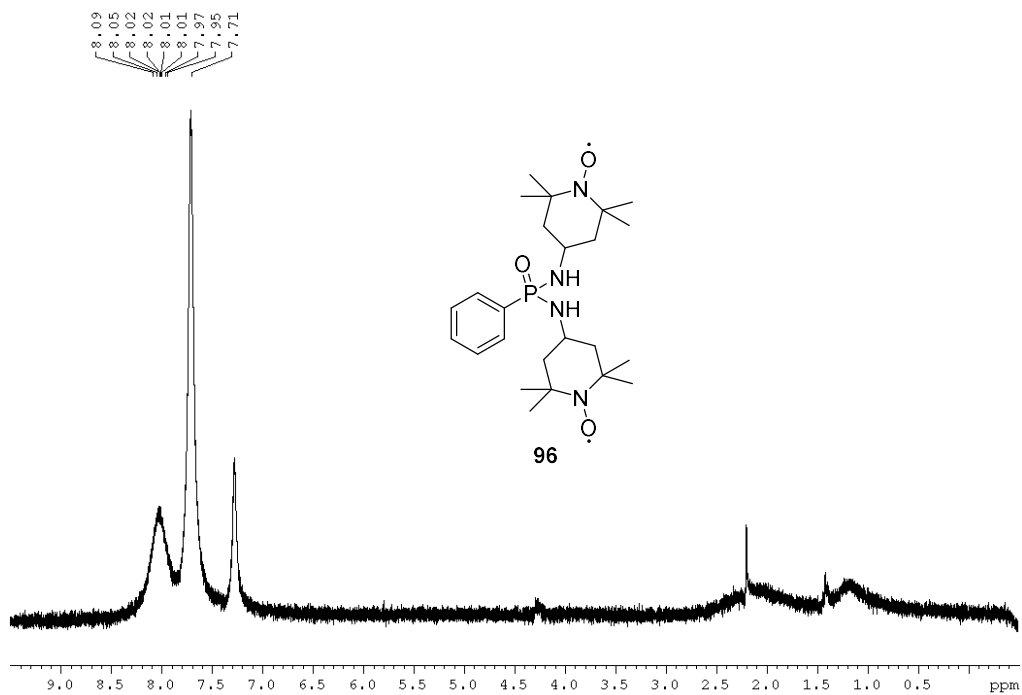


Figura A36. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **96**.

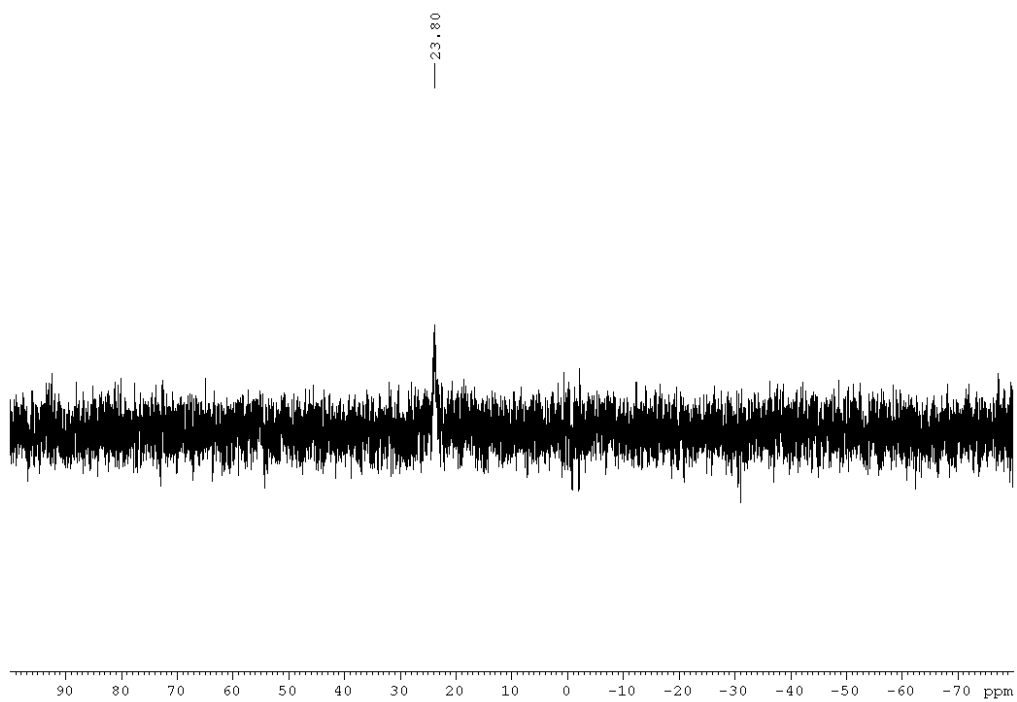


Figura A37. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **96**.

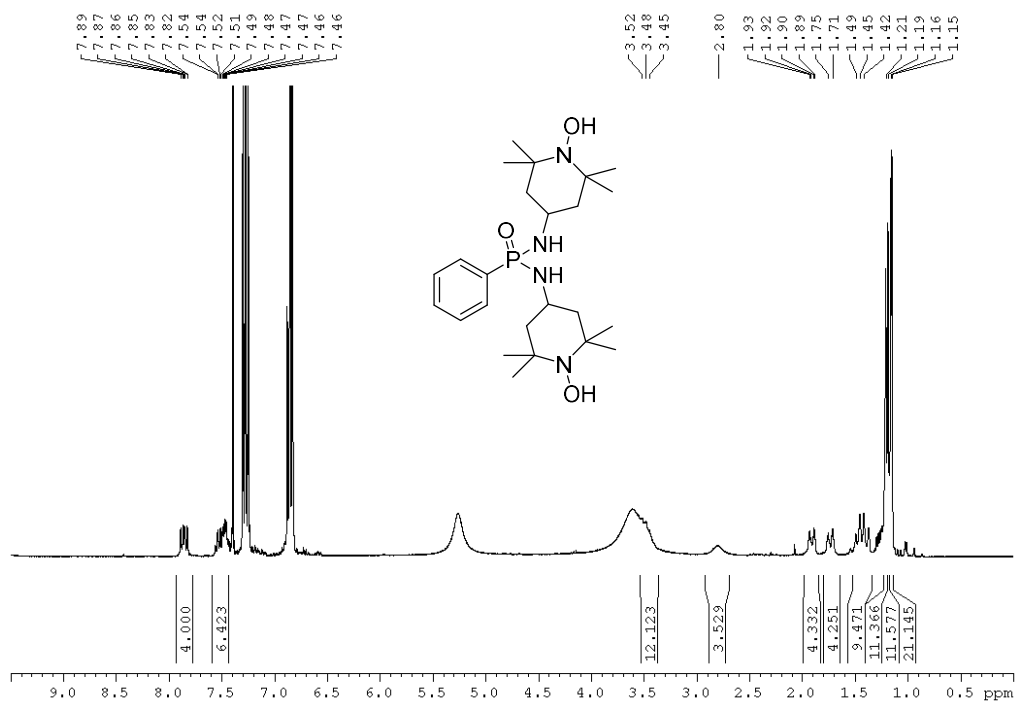


Figura A38. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) en presencia de fenilhidracina de **96**.

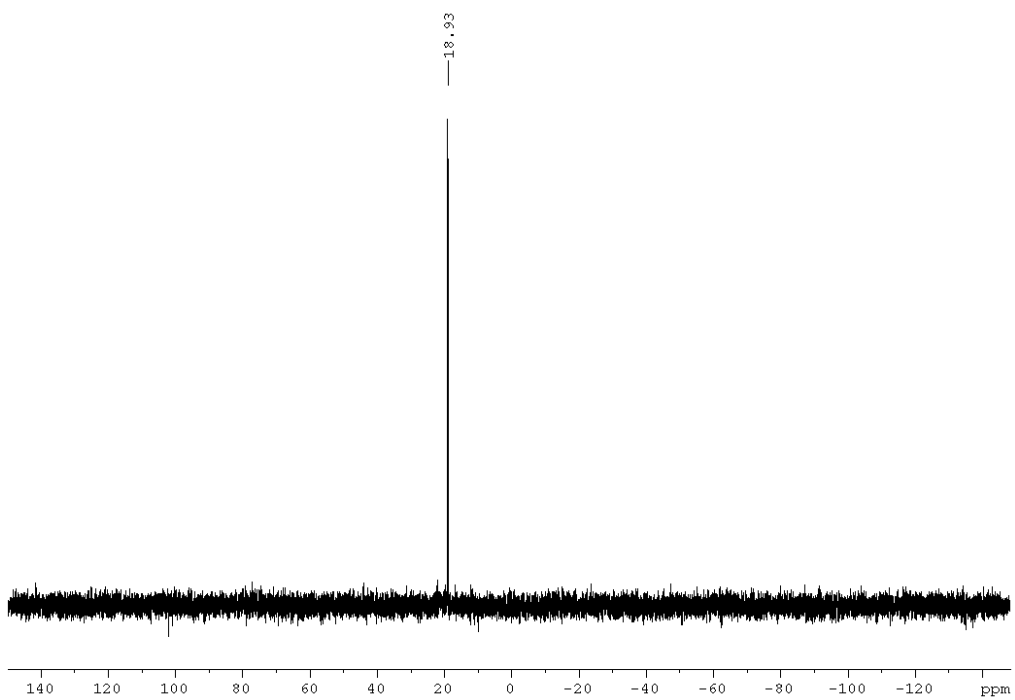


Figura A39. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) en presencia de fenilhidracina de **96**.

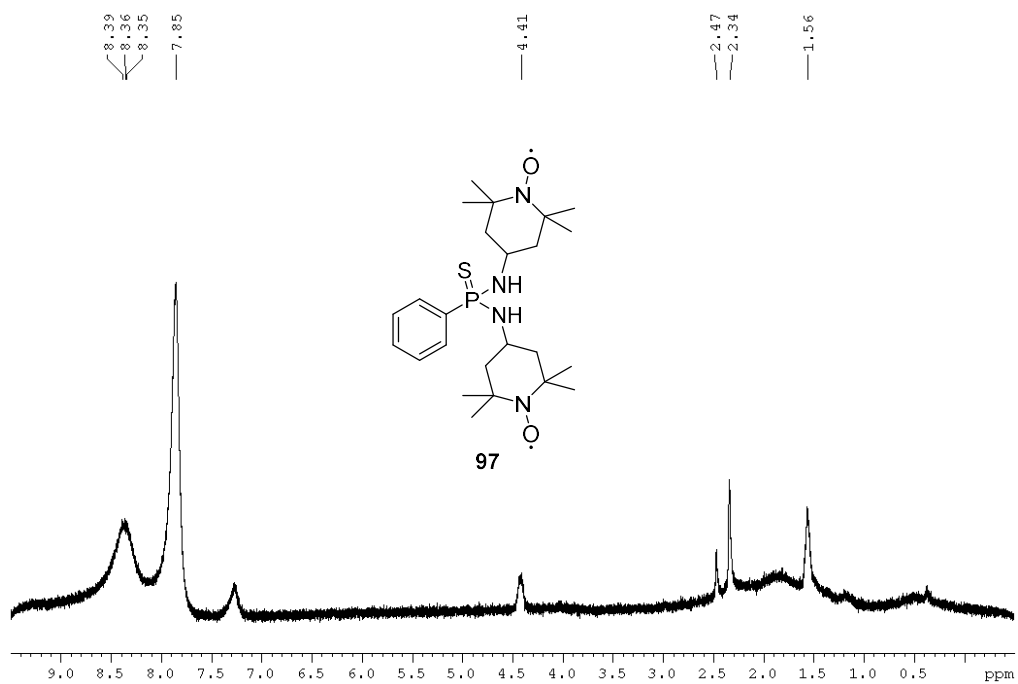


Figura A40. Espectro RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de 97.

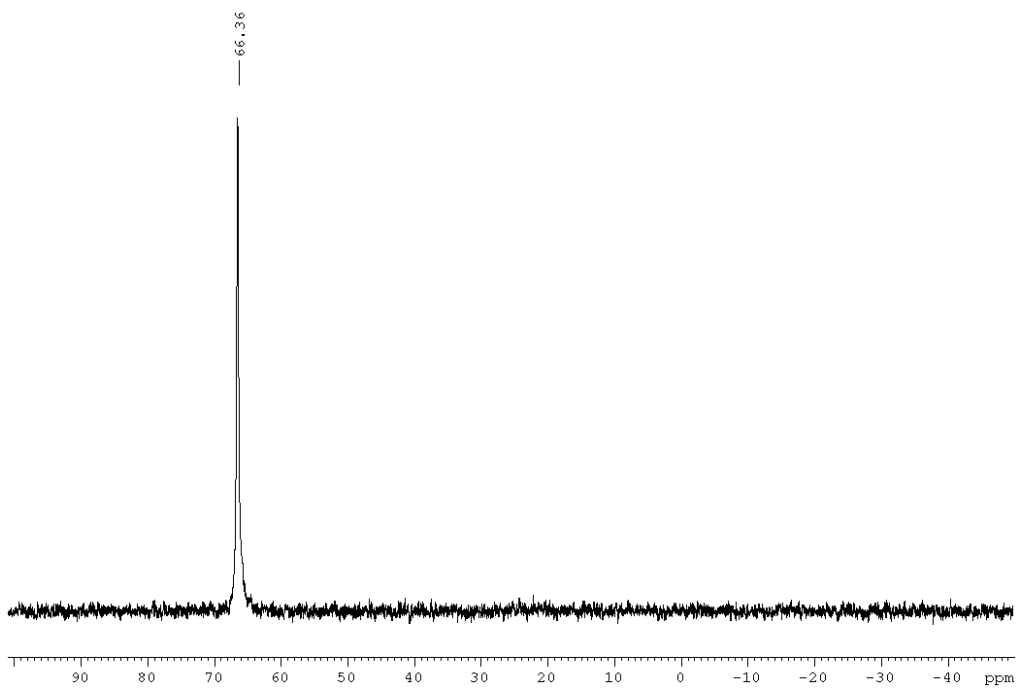


Figura A41. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) de 97.

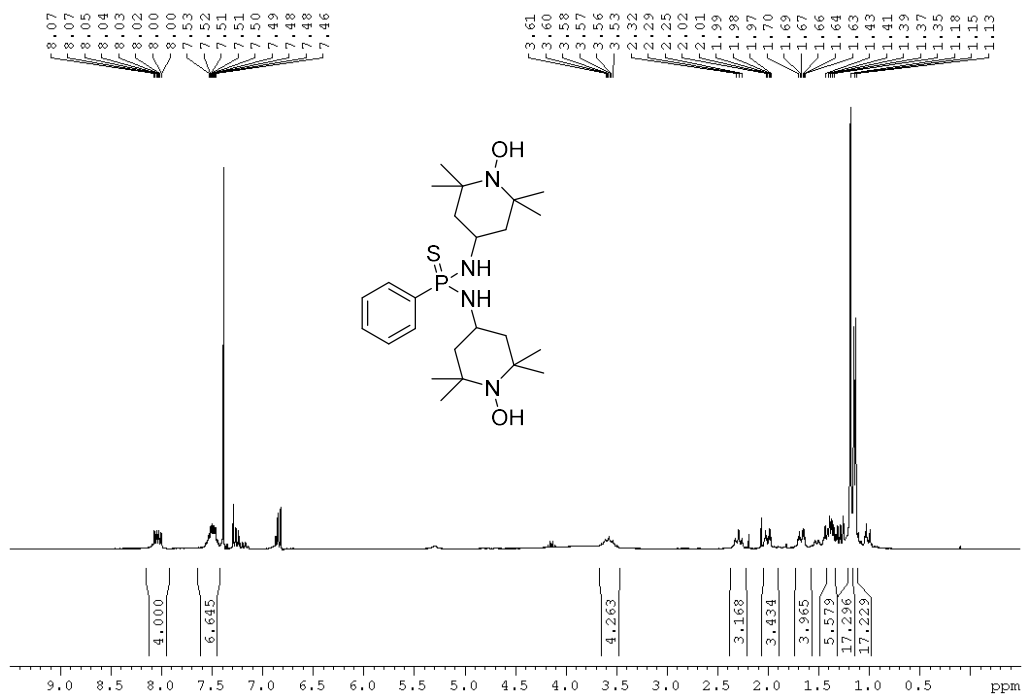


Figura A42. Espectro RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) en presencia de fenilhidracina de 97.

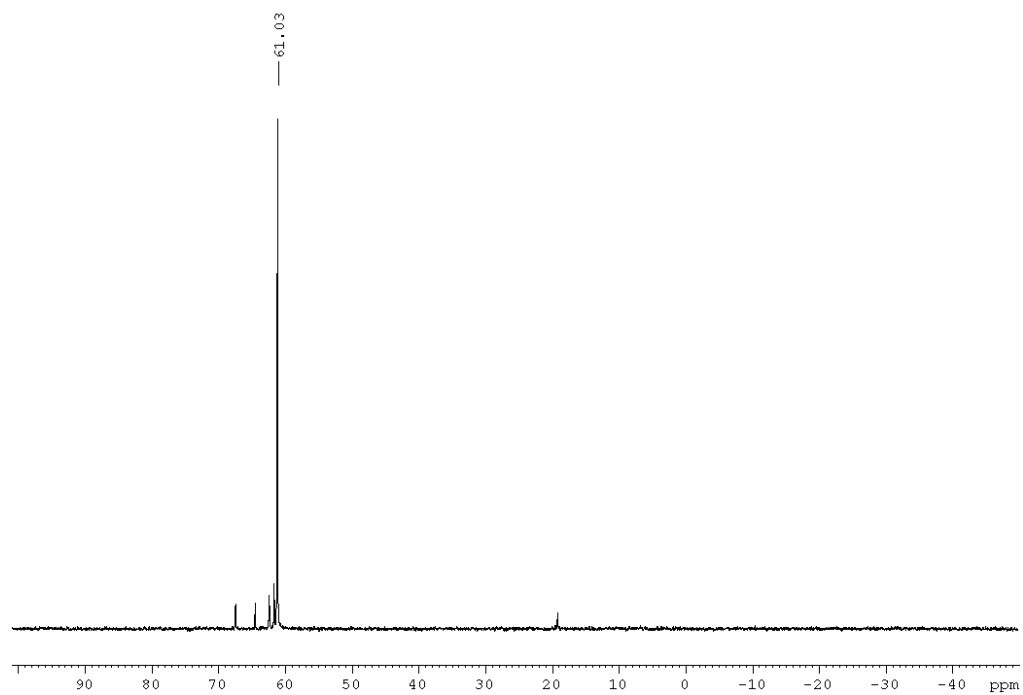


Figura A43. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) en presencia de fenilhidracina de 97.



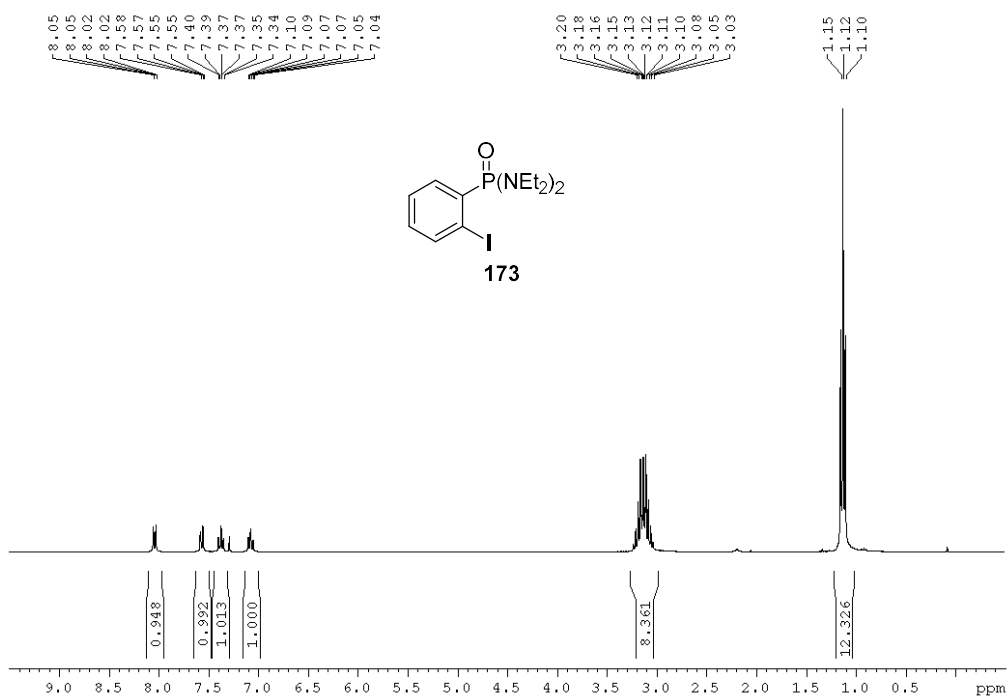


Figura A44. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **173**.

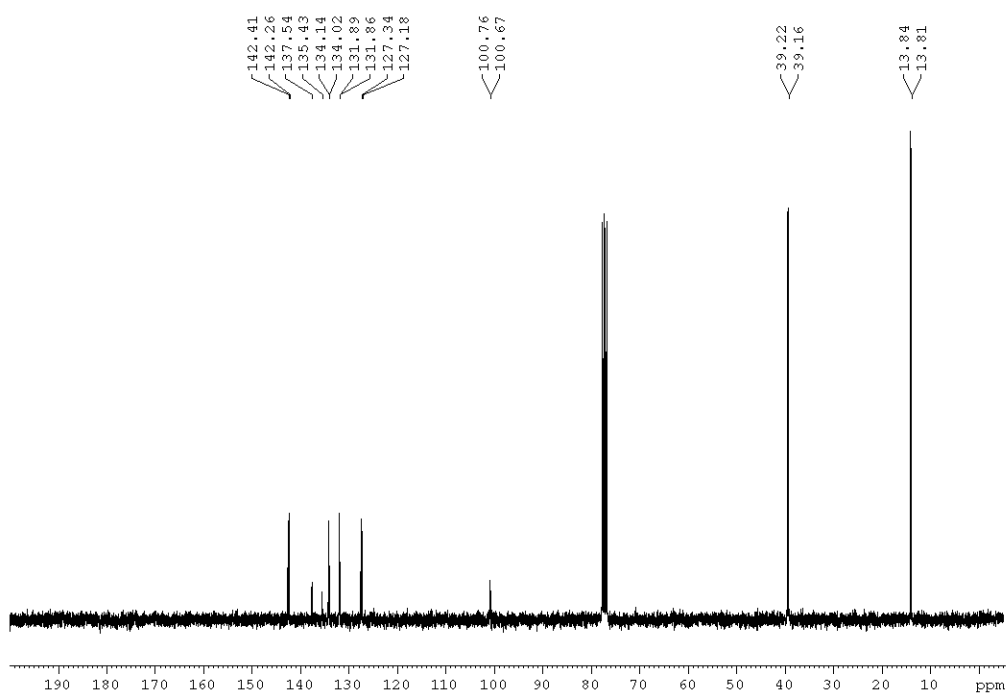


Figura A45. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **173**.

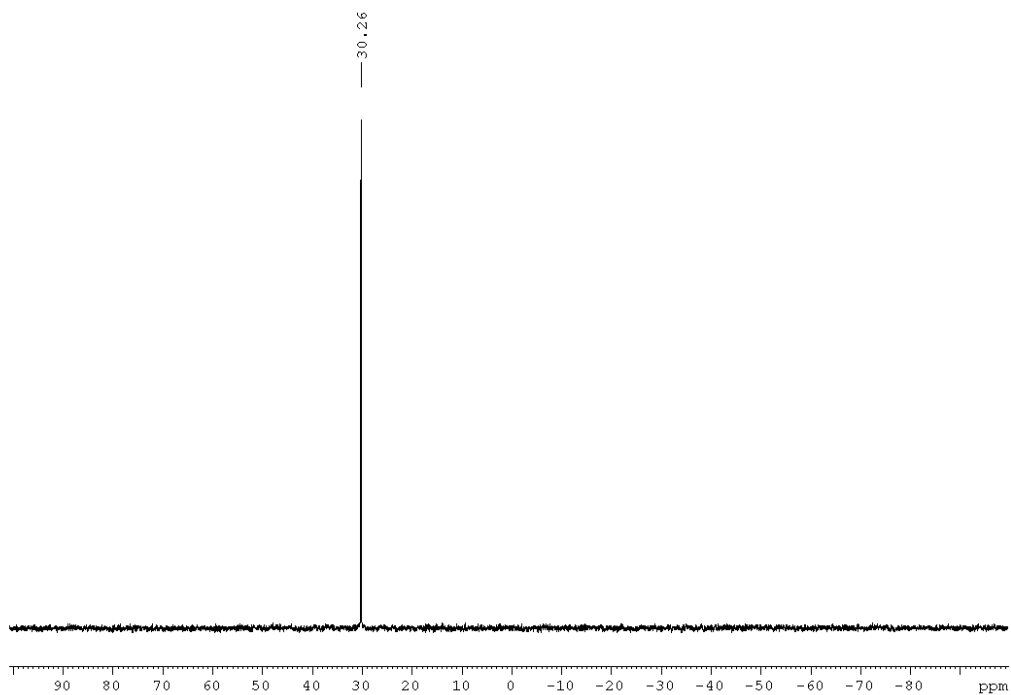


Figura A46. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **173**.

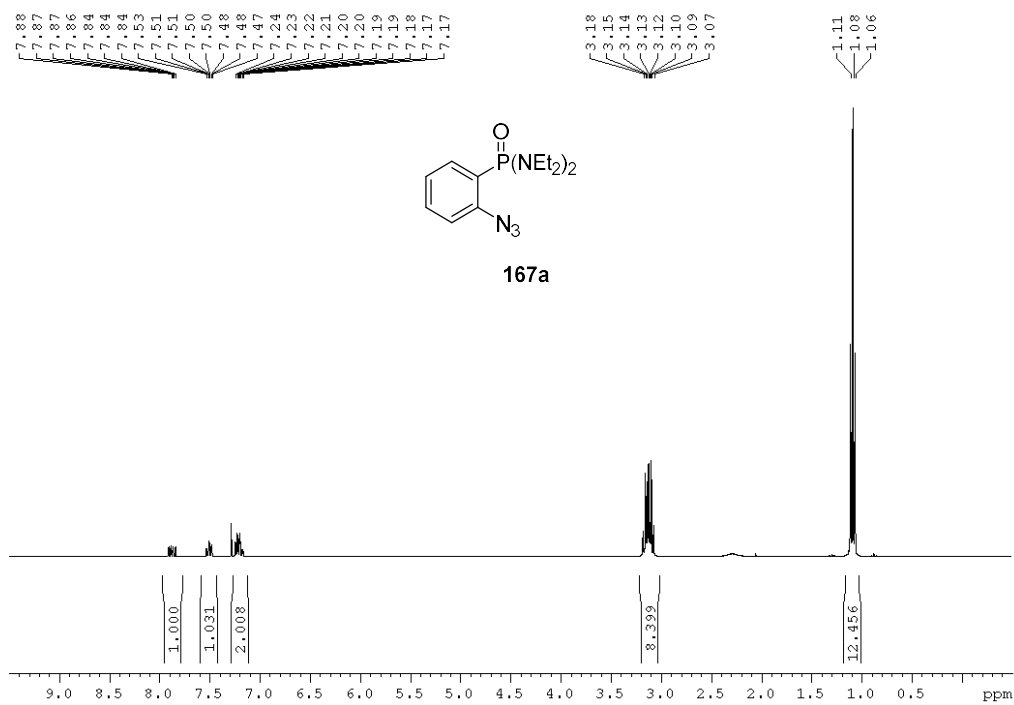


Figura A47. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **167a**.

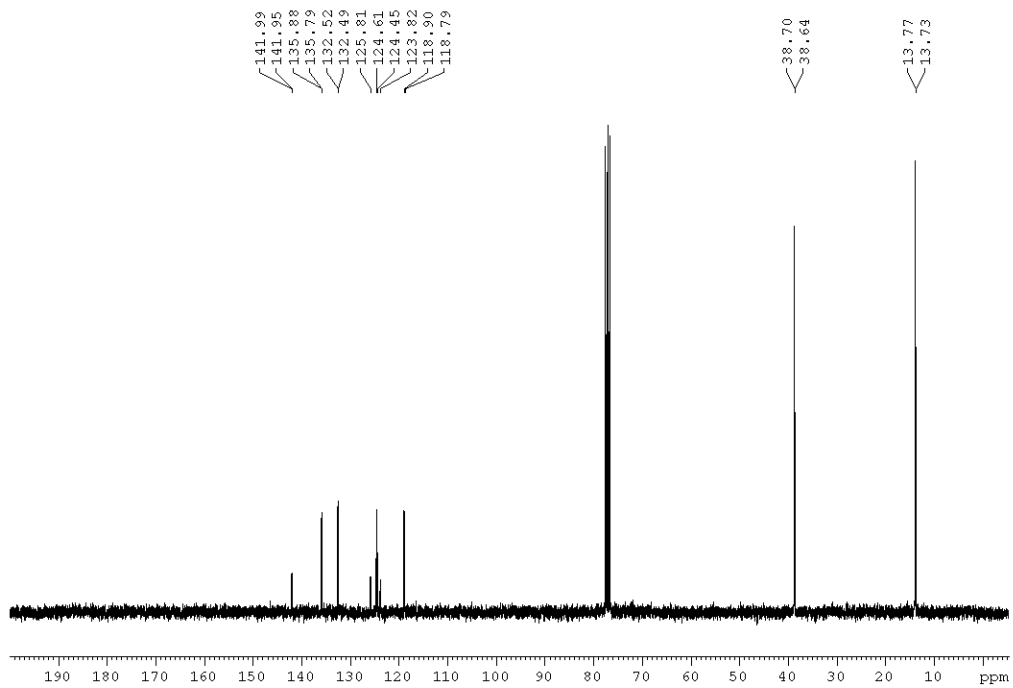


Figura A48. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **167a**.

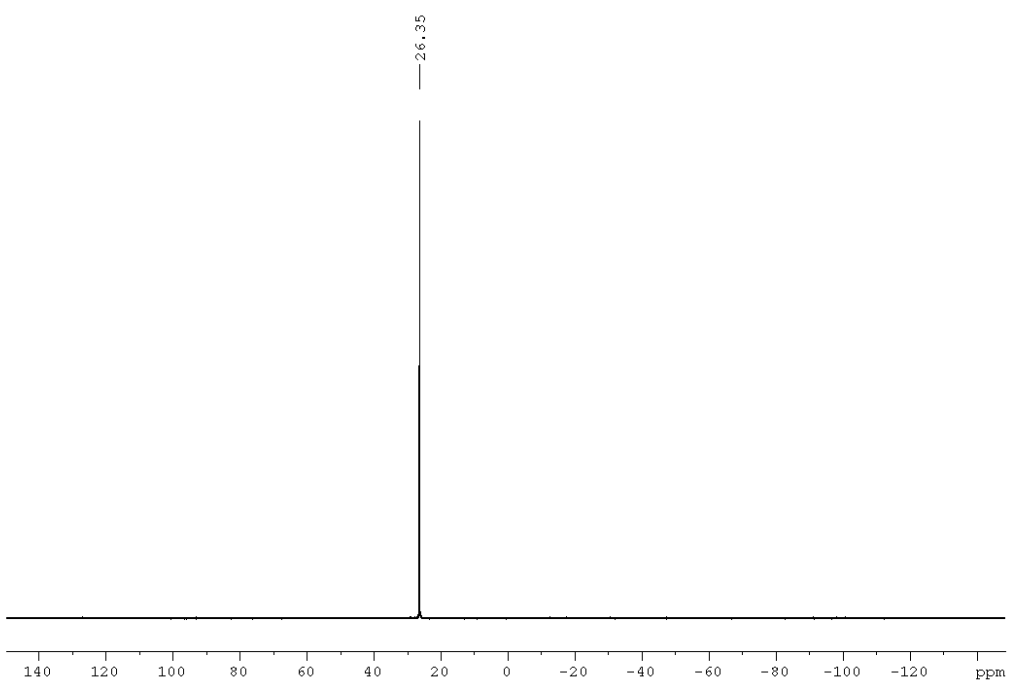


Figura A49. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **167a**.

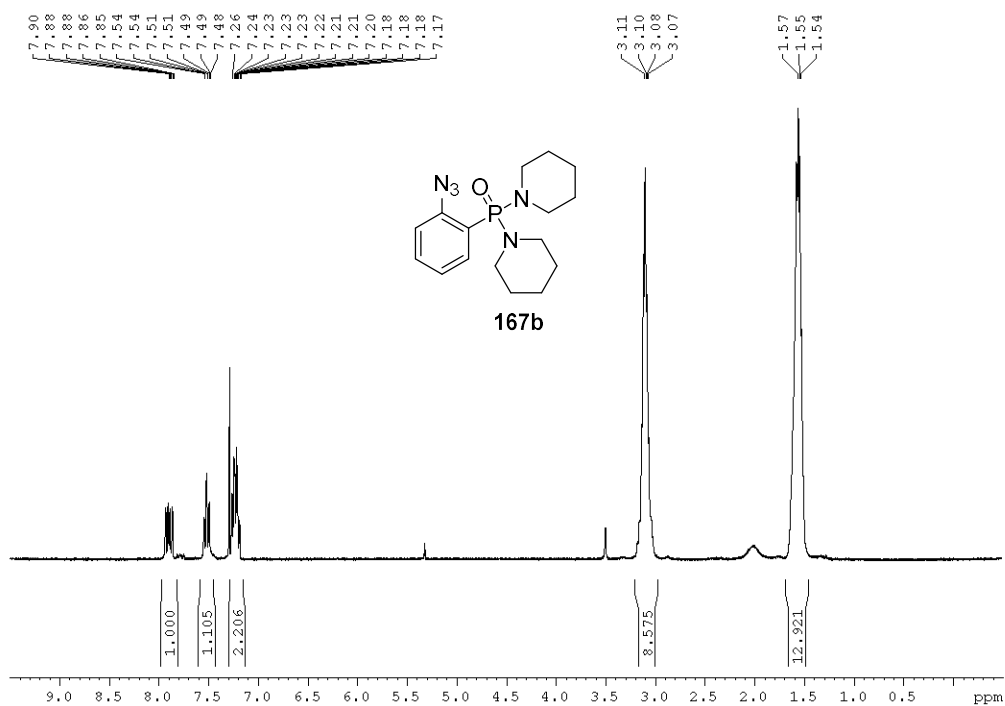


Figura A50. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **167b**.

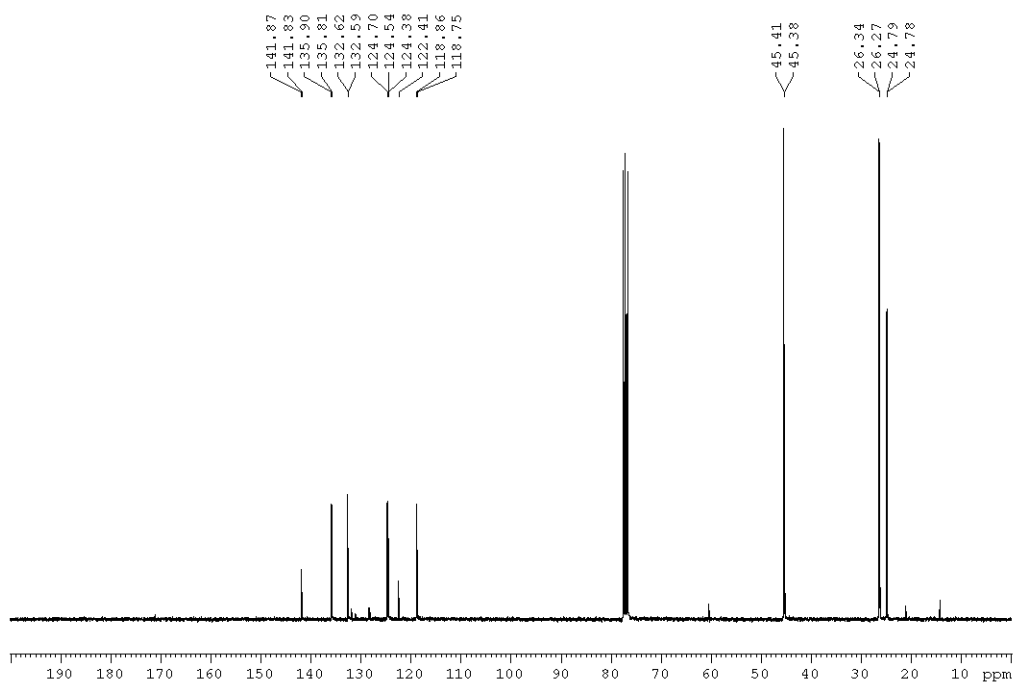


Figura A51. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **167b**.

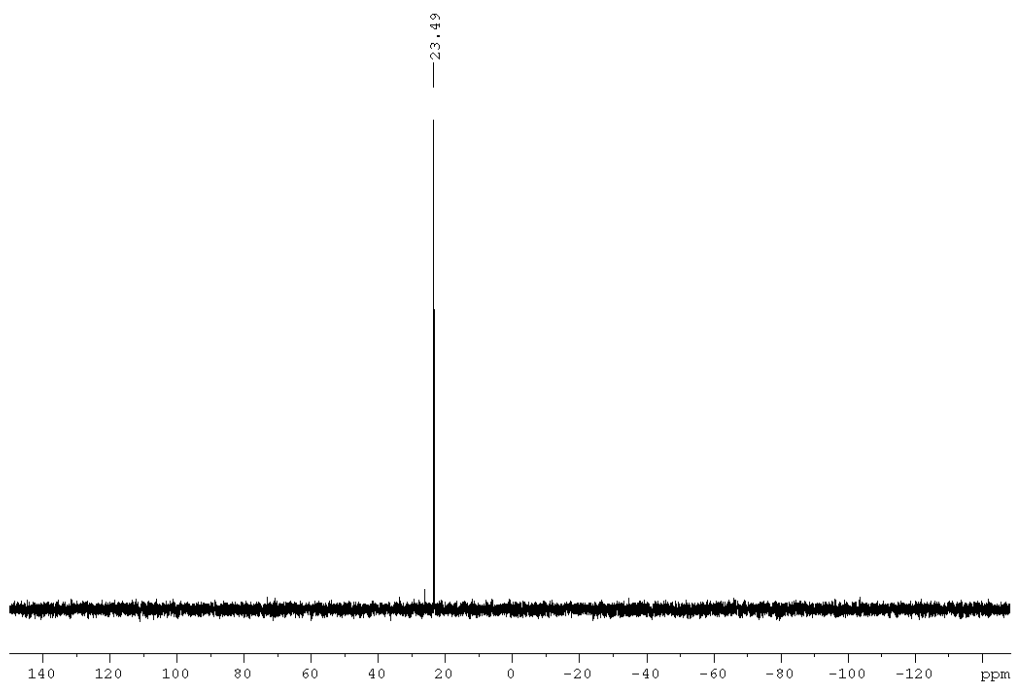


Figura A52. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **167b**.

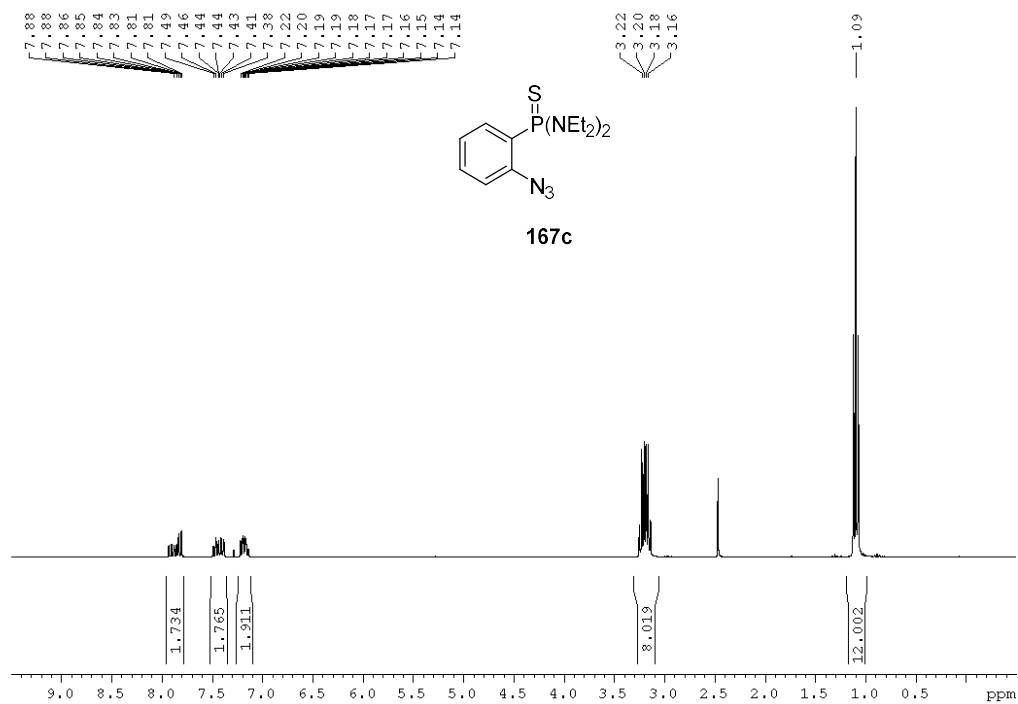


Figura A53. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **167c**.

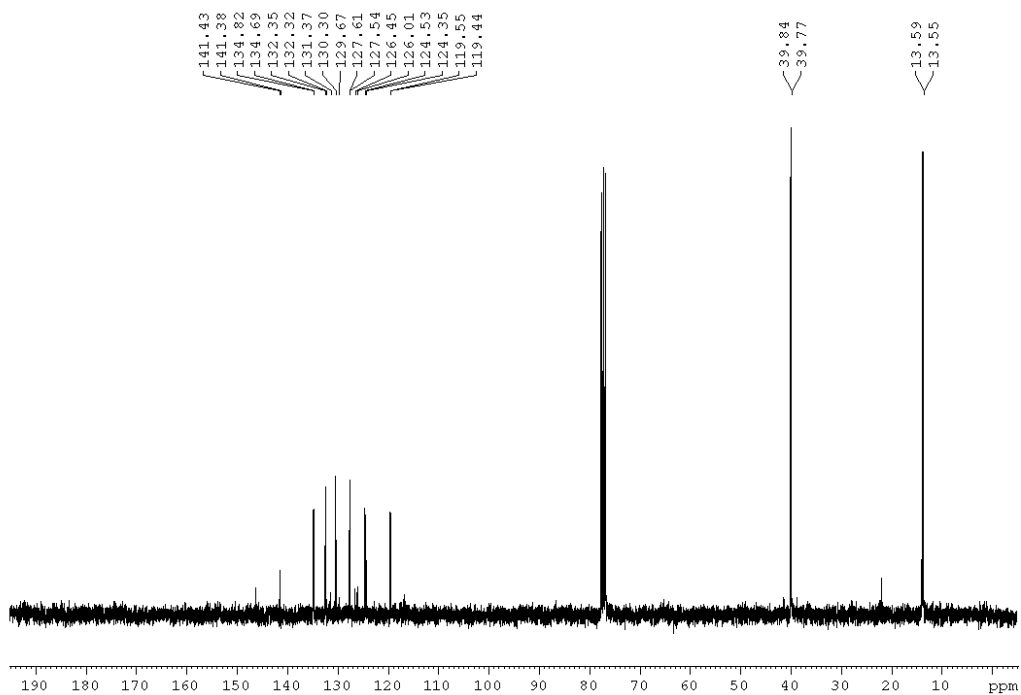


Figura A54. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **167c**.

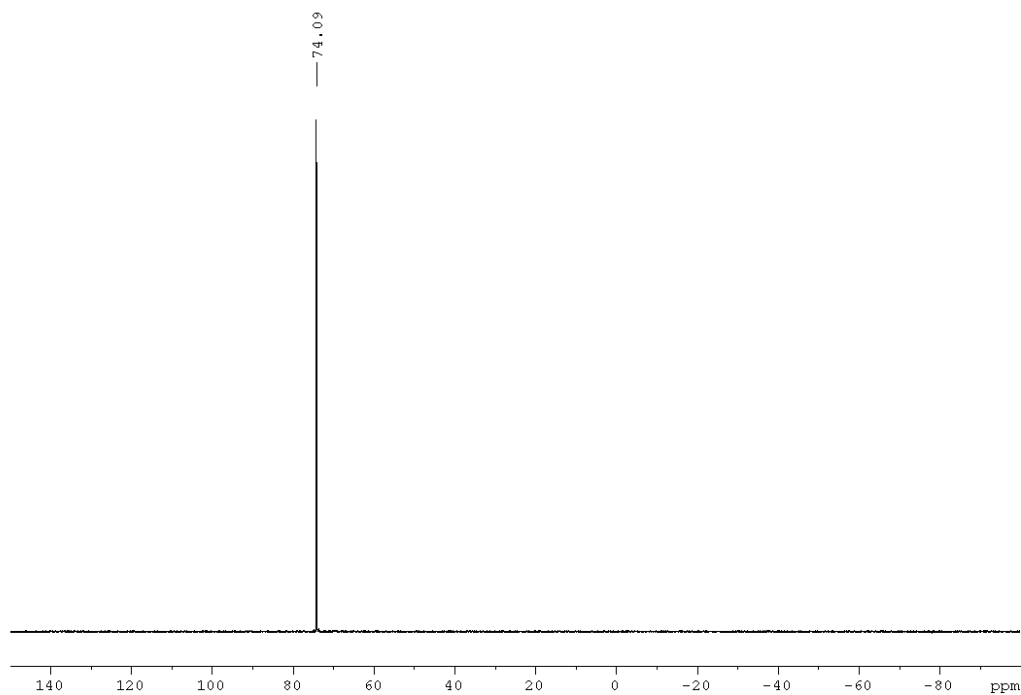


Figura A55. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **167c**.

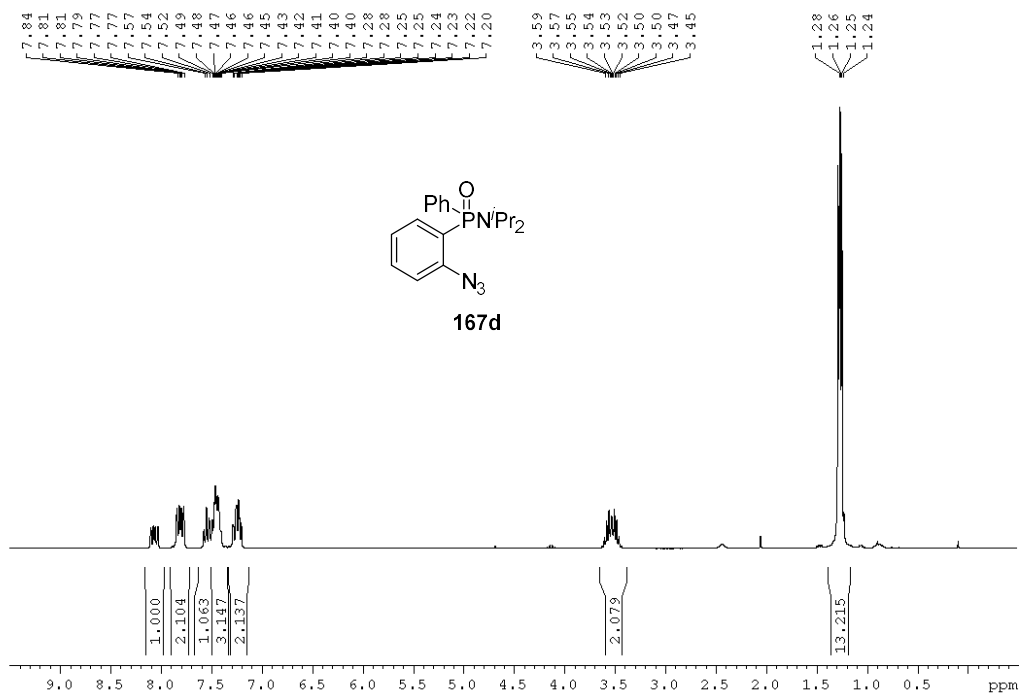


Figura A56. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **167d**.

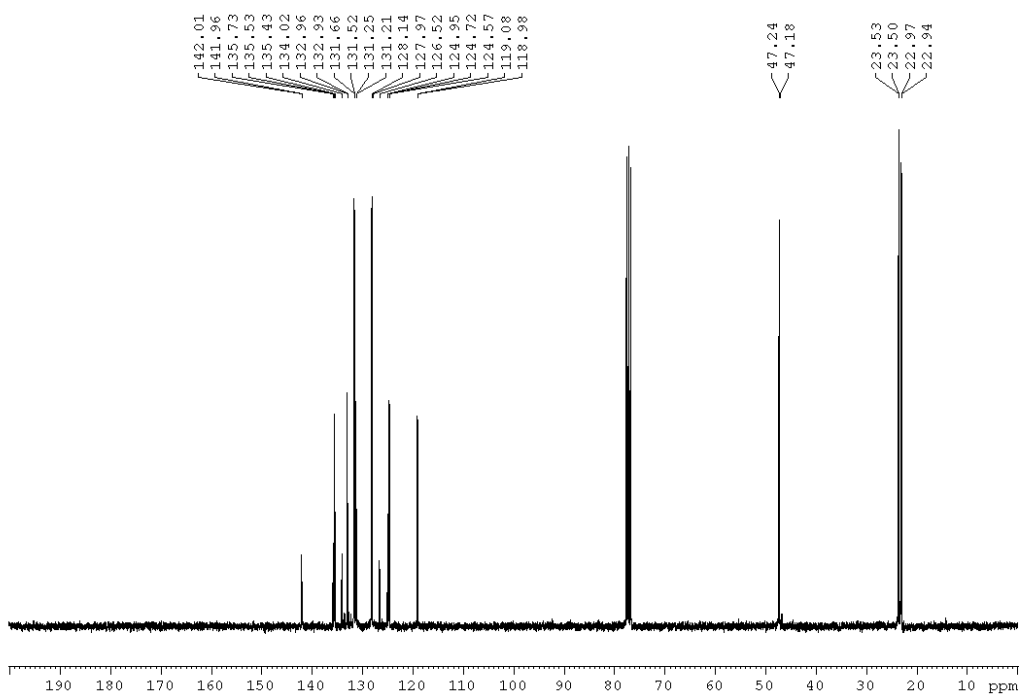


Figura A57. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **167d**.

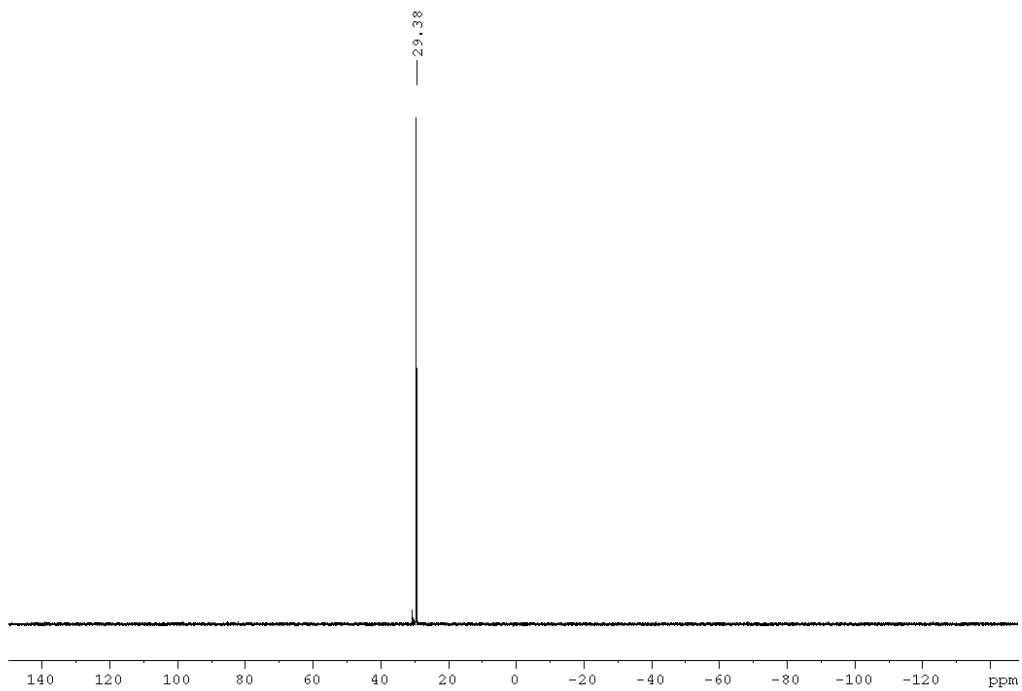


Figura A58. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **167d**.

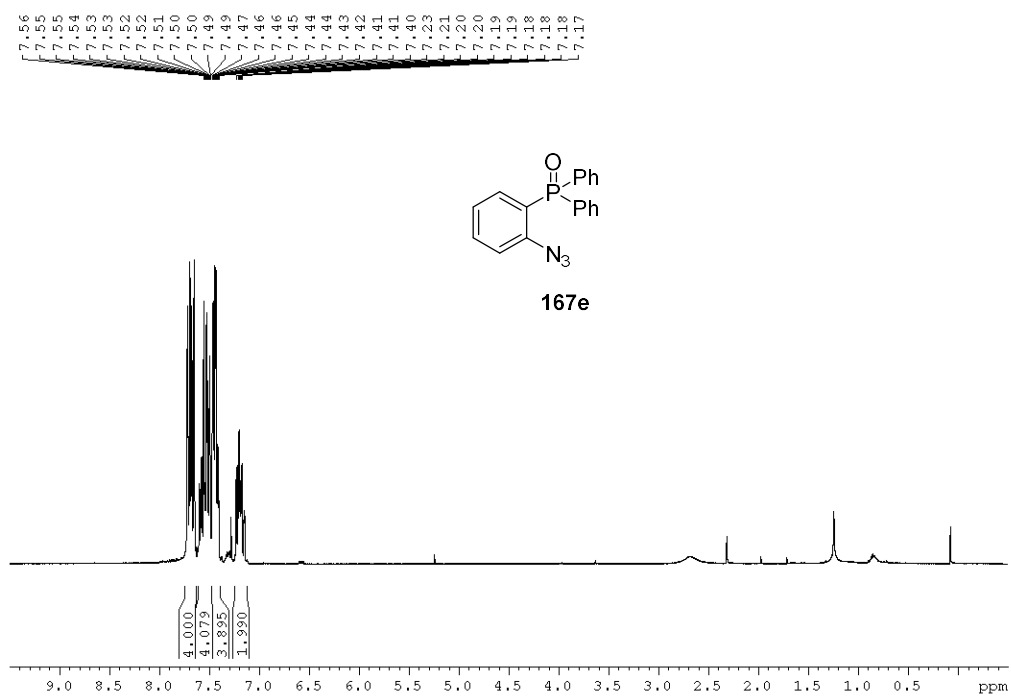


Figura A59. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **167e**.



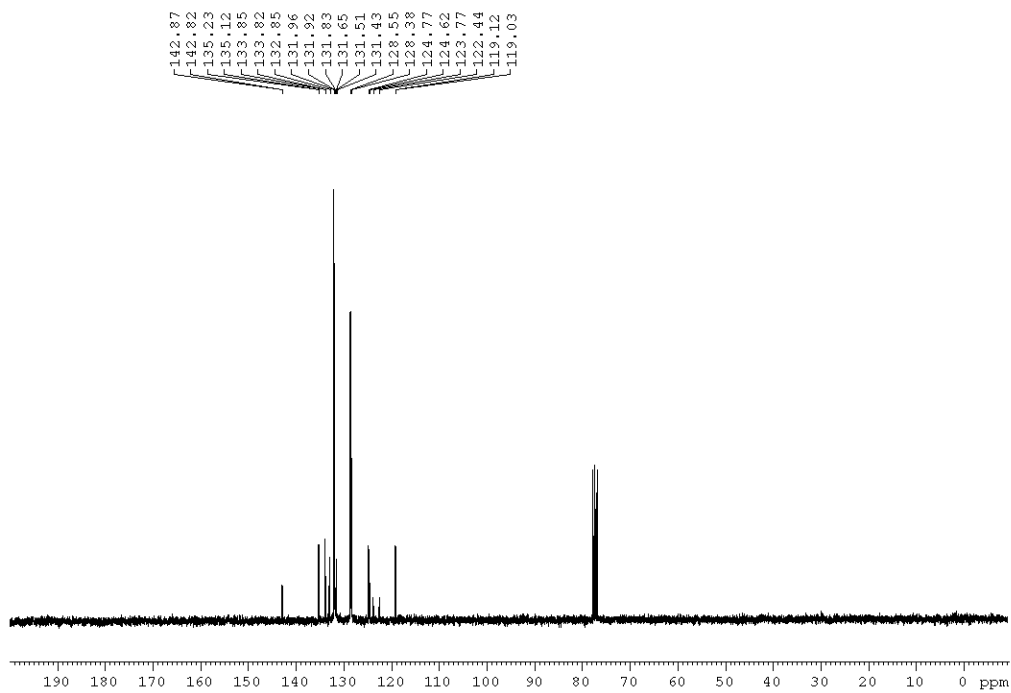


Figura A60. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **167e**.

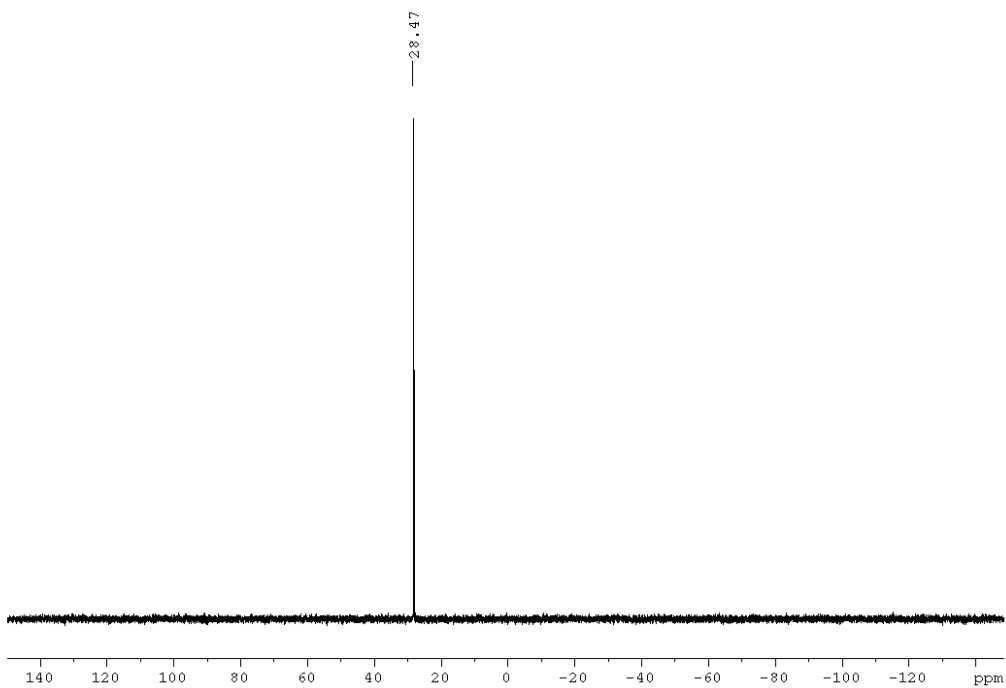


Figura A61. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **167e**.

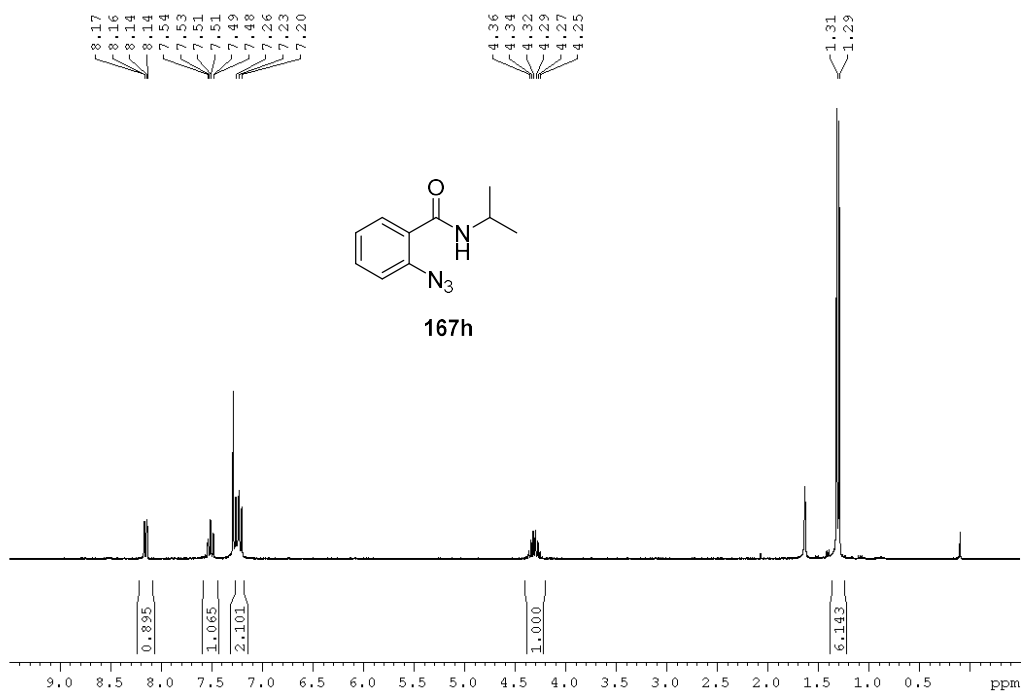


Figura A62. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 167h.

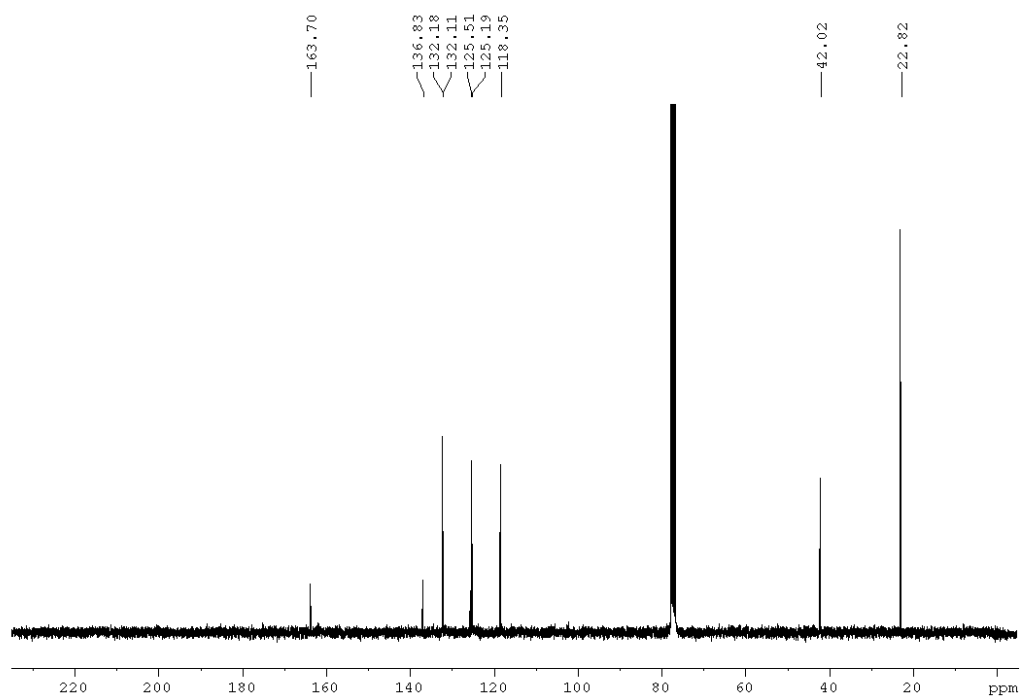


Figura A63. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 167h.

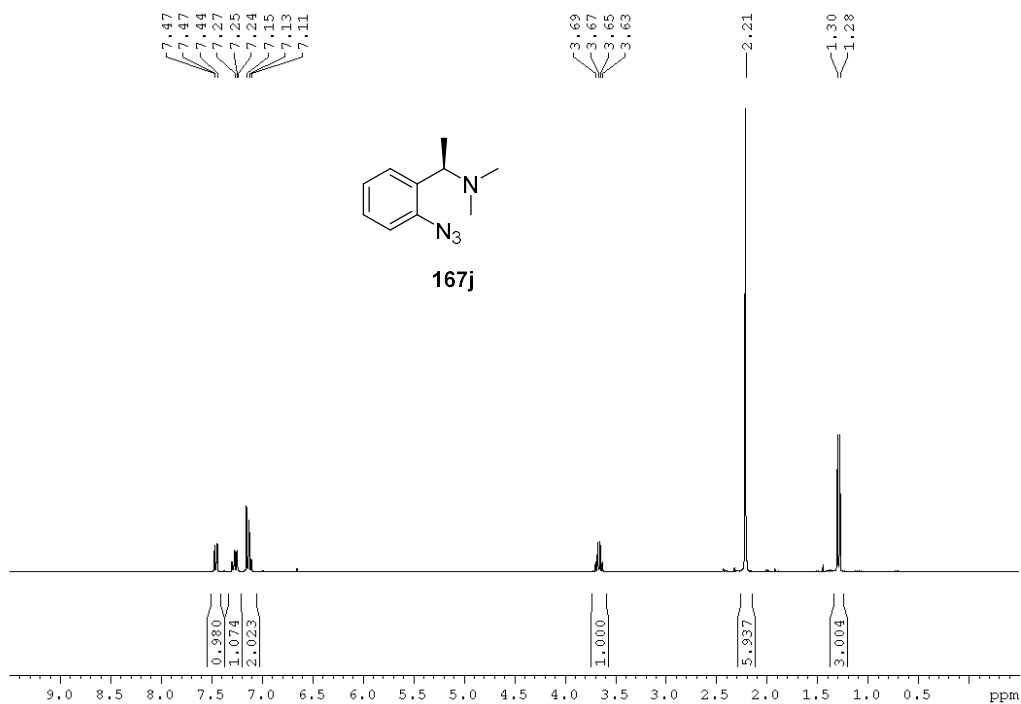


Figura A64. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de 167j.

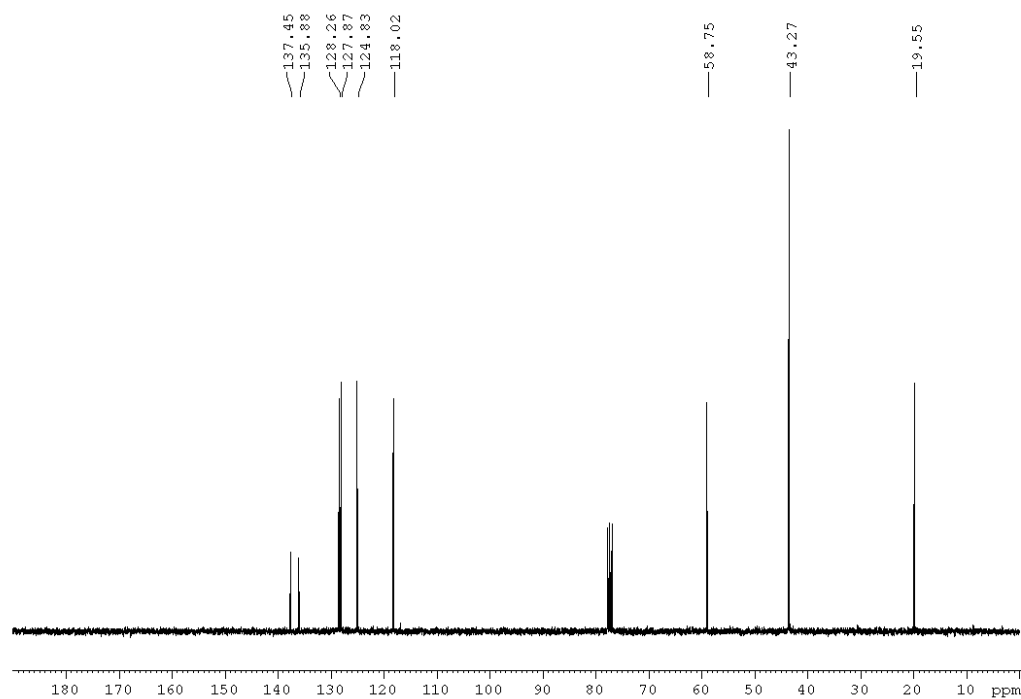


Figura A65. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de 167j.

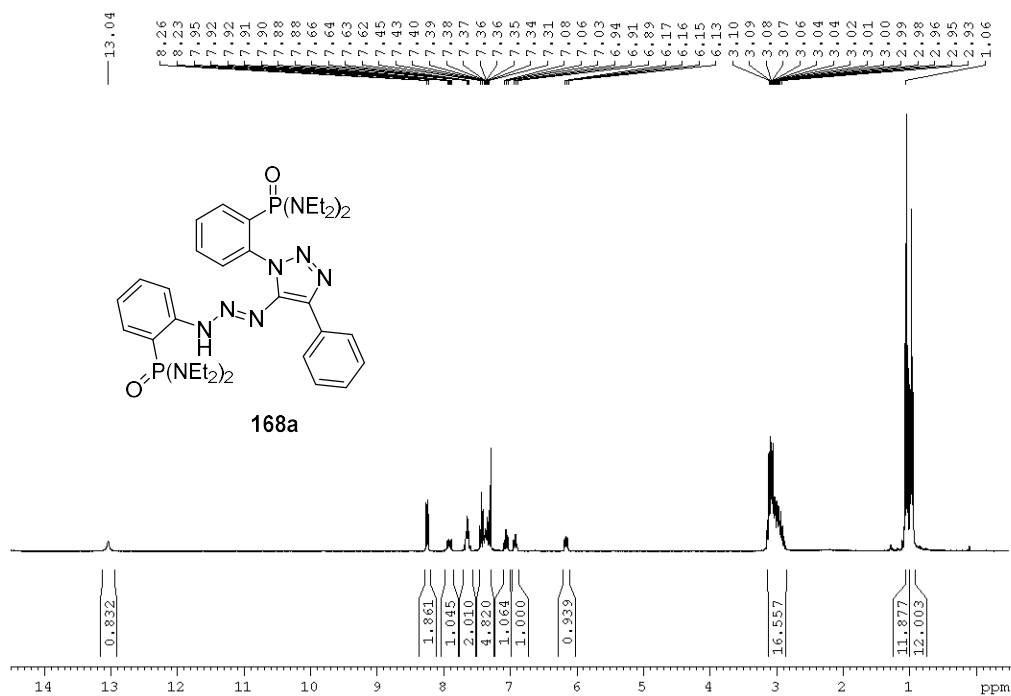


Figura A66. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de 168a.

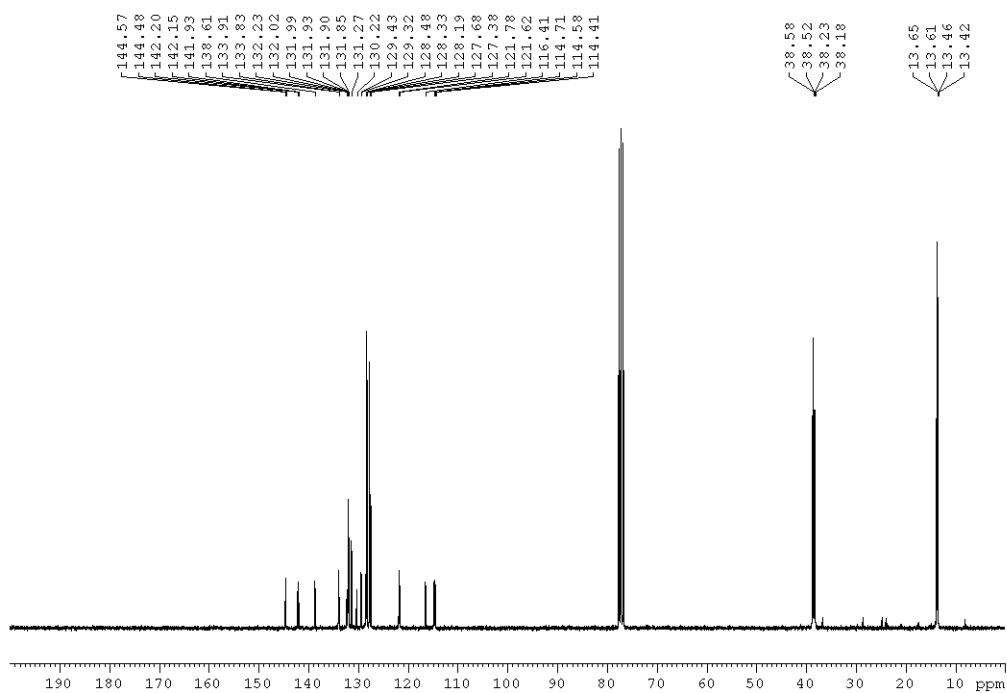


Figura A67. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de 168a.

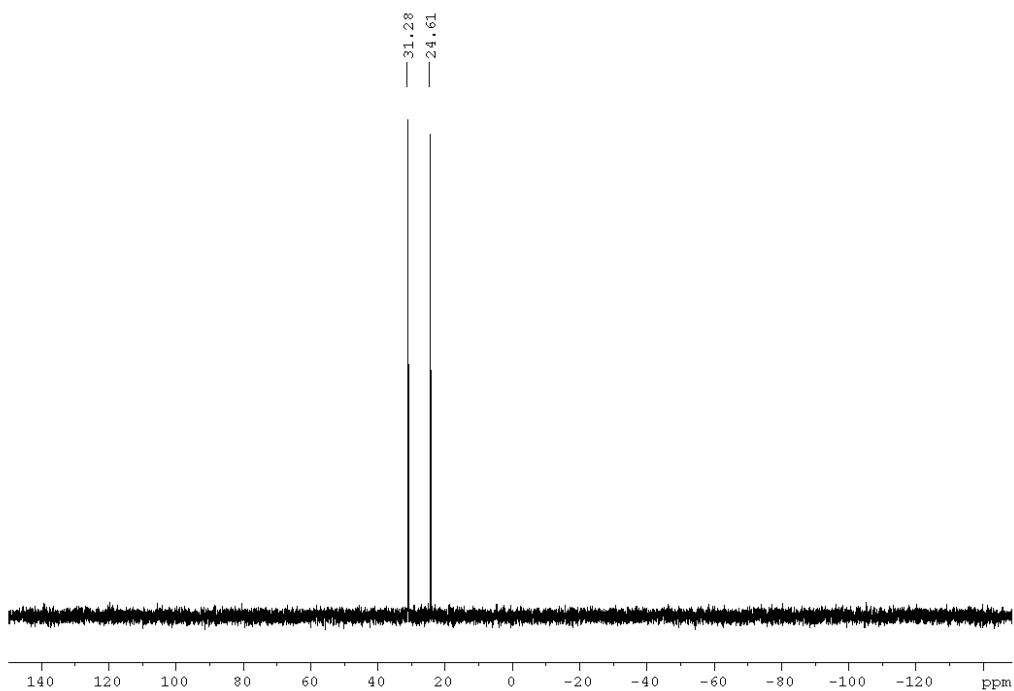


Figura A68. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 168a.

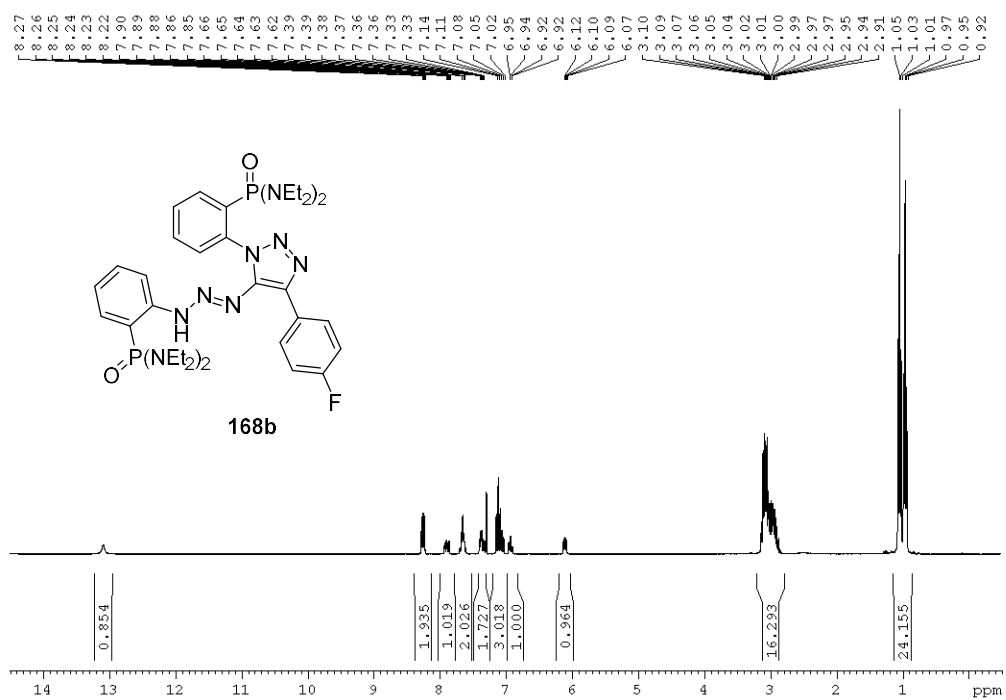


Figura A69. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 168b.

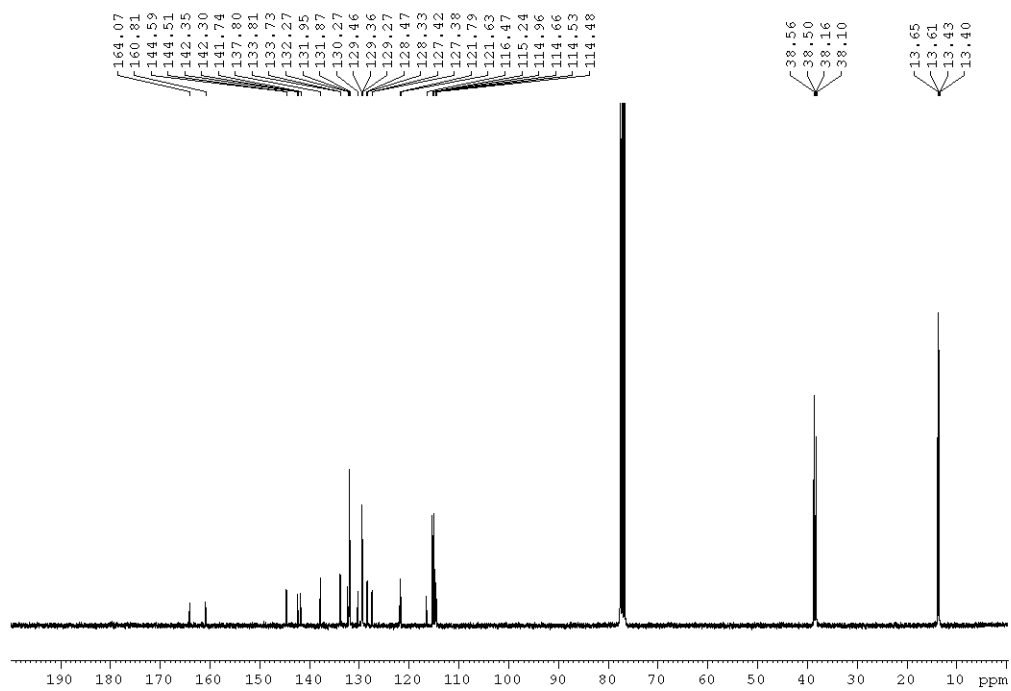


Figura A70. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **168b**.

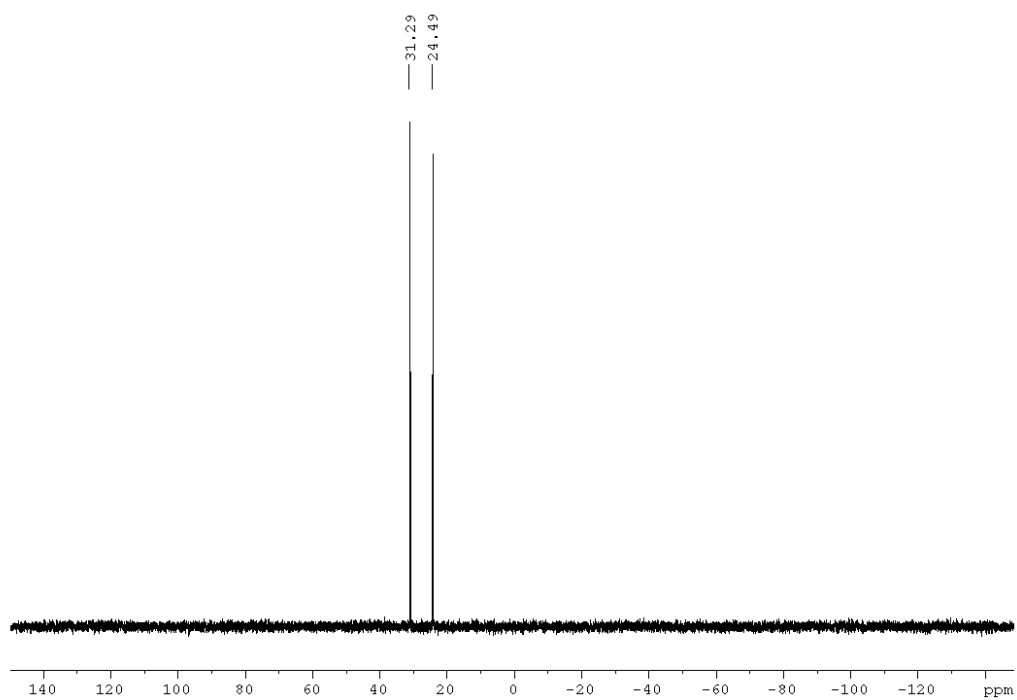


Figura A71. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **168b**.

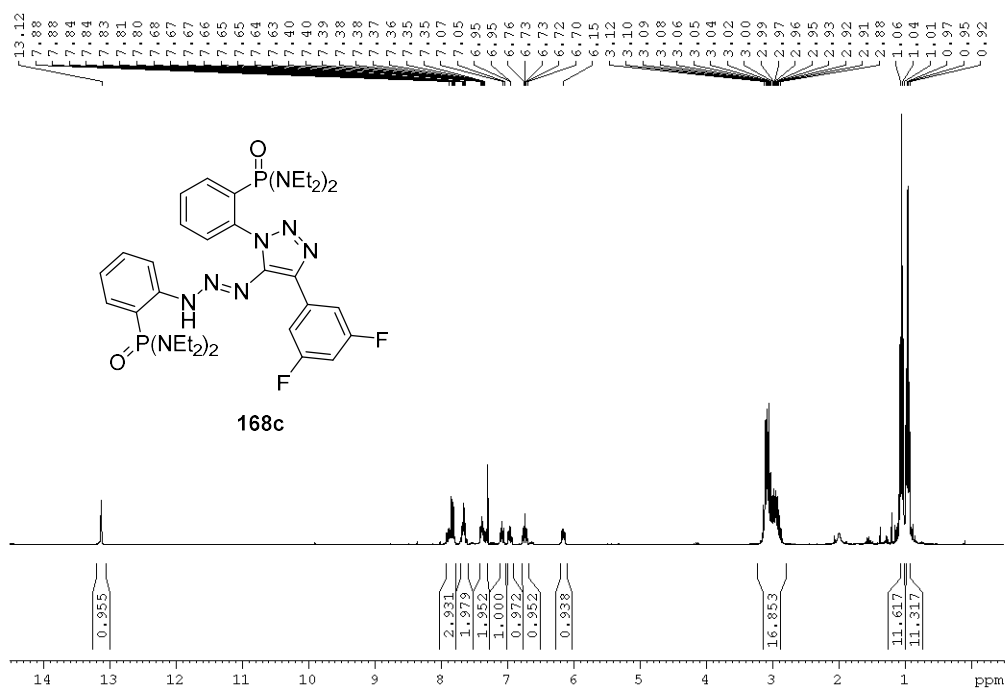


Figura A72. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **168c**.

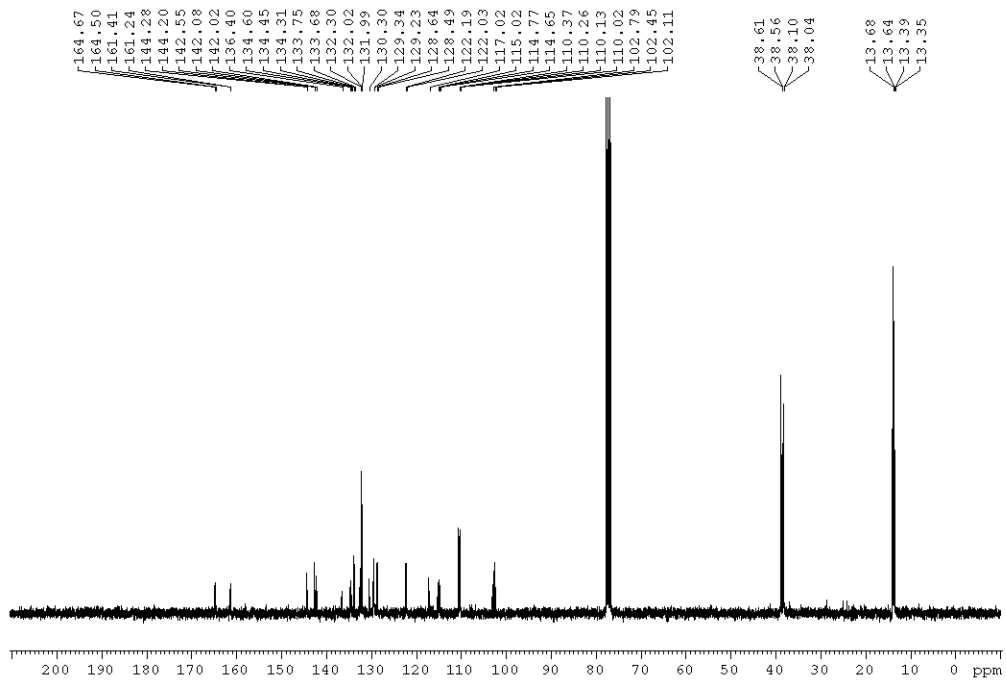


Figura A73. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **168c**.

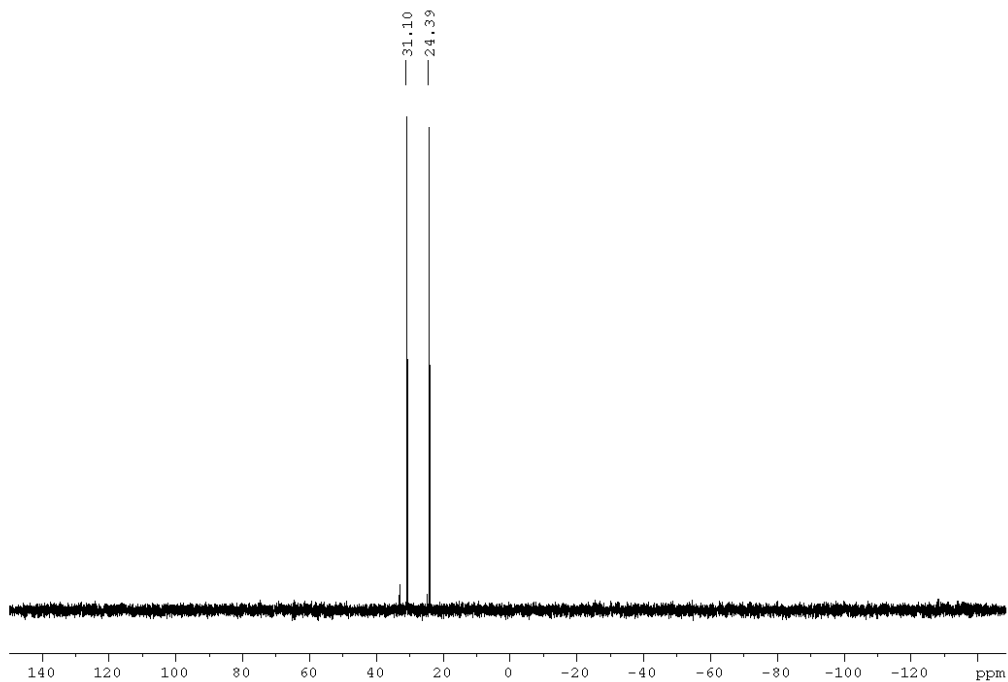


Figura A74. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **168c**.

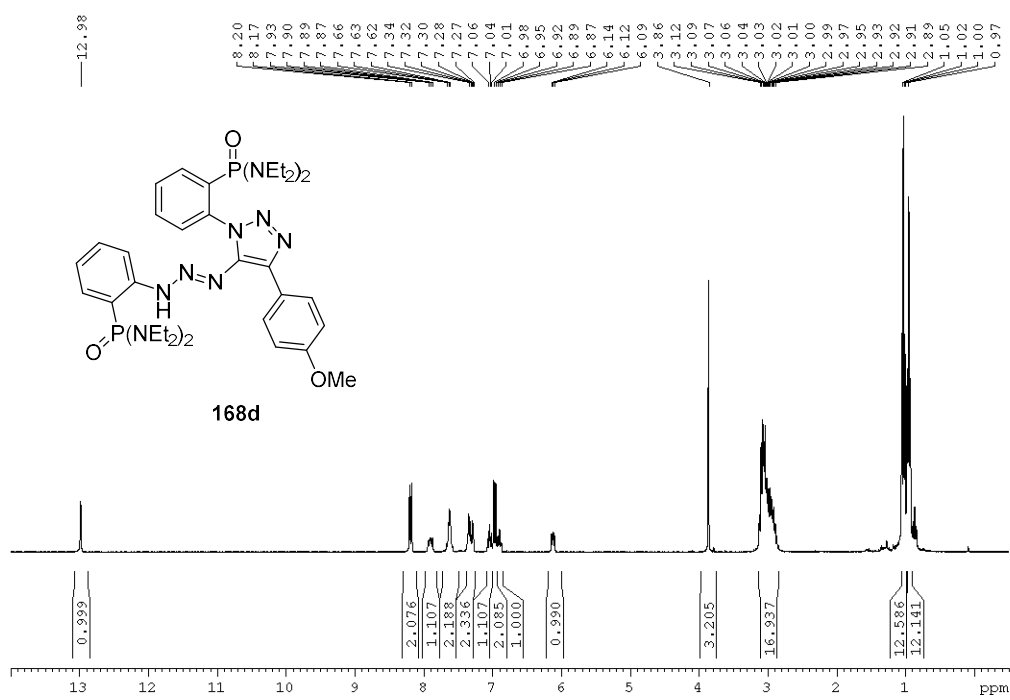


Figura A75. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **168d**.



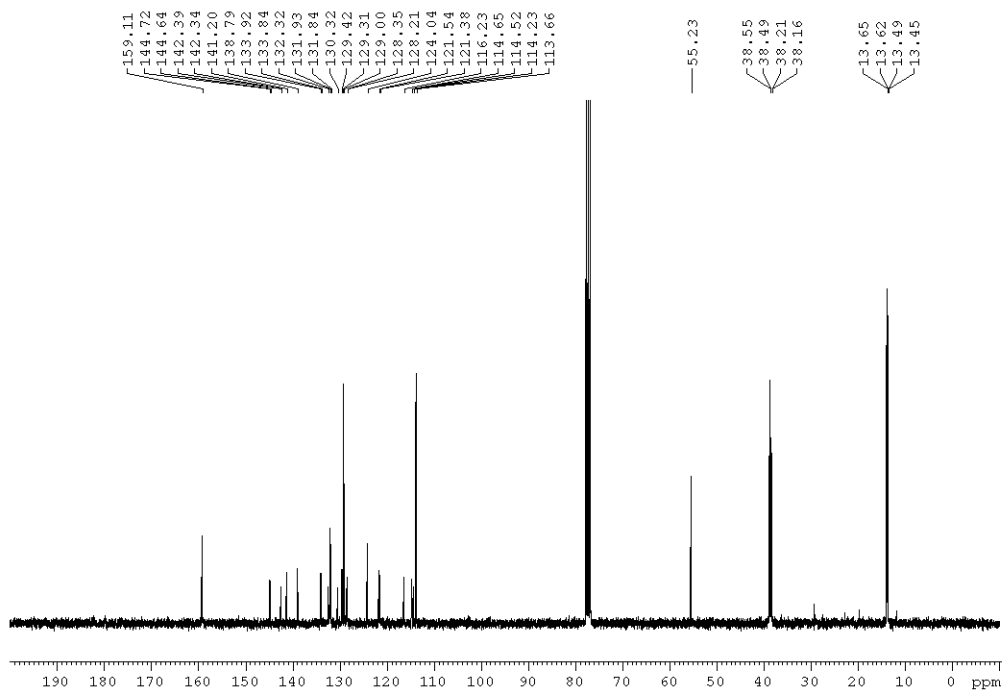


Figura A76. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **168d**.

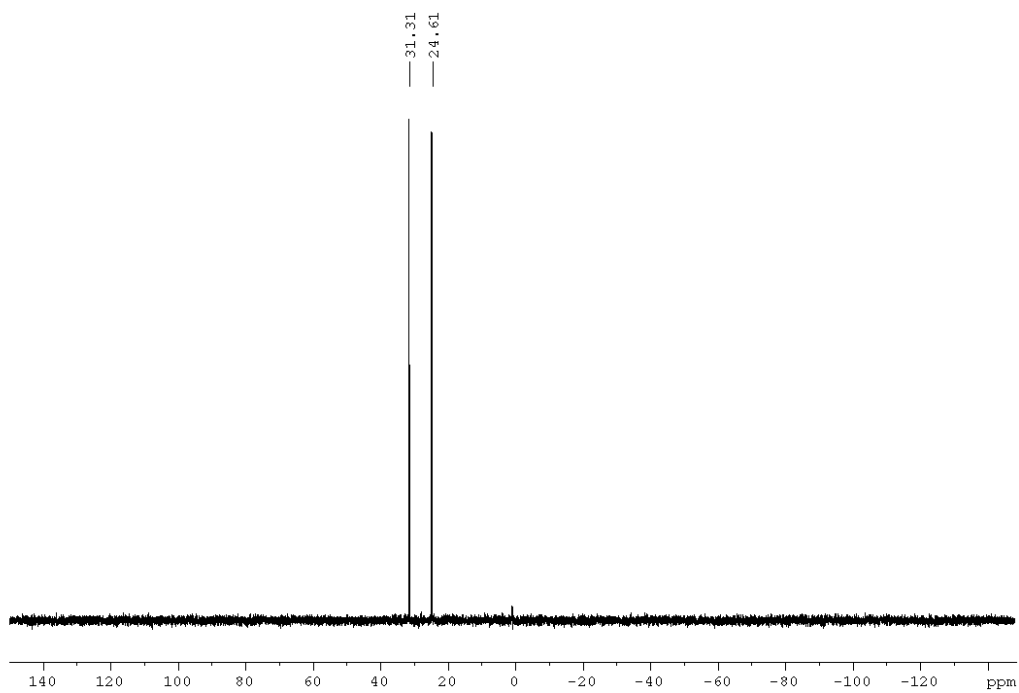


Figura A77. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **168d**.

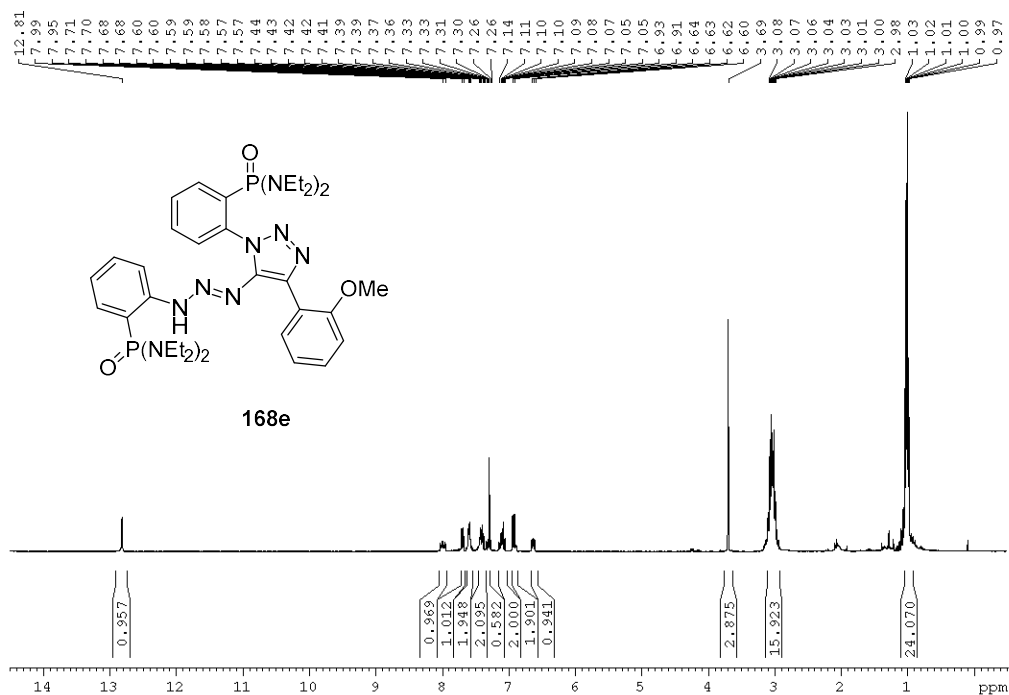


Figura A78. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 168e.

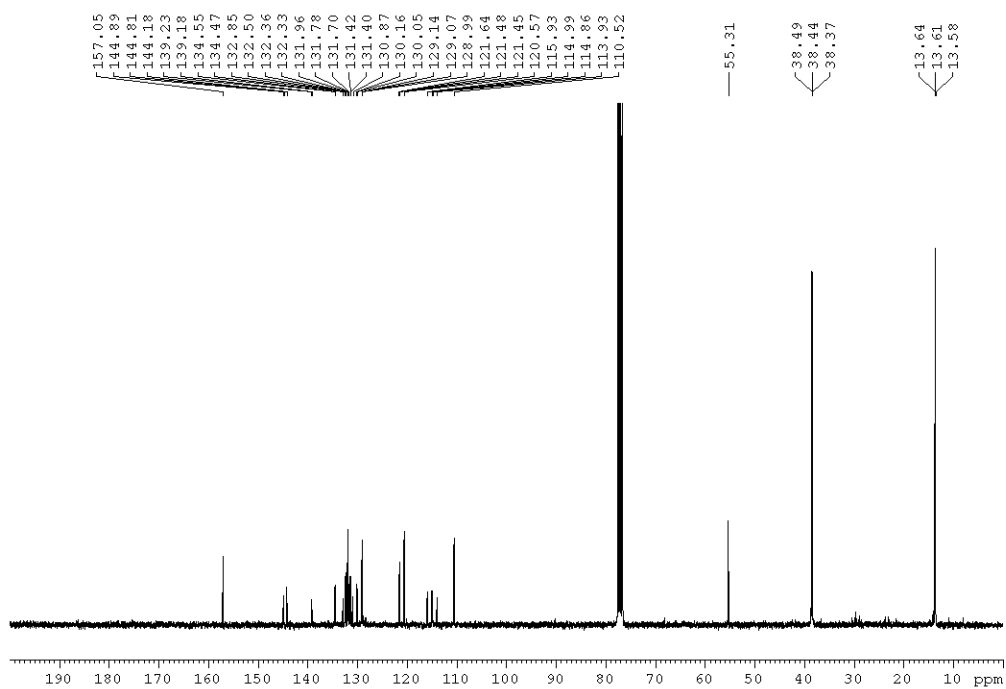


Figura A79. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 168e.

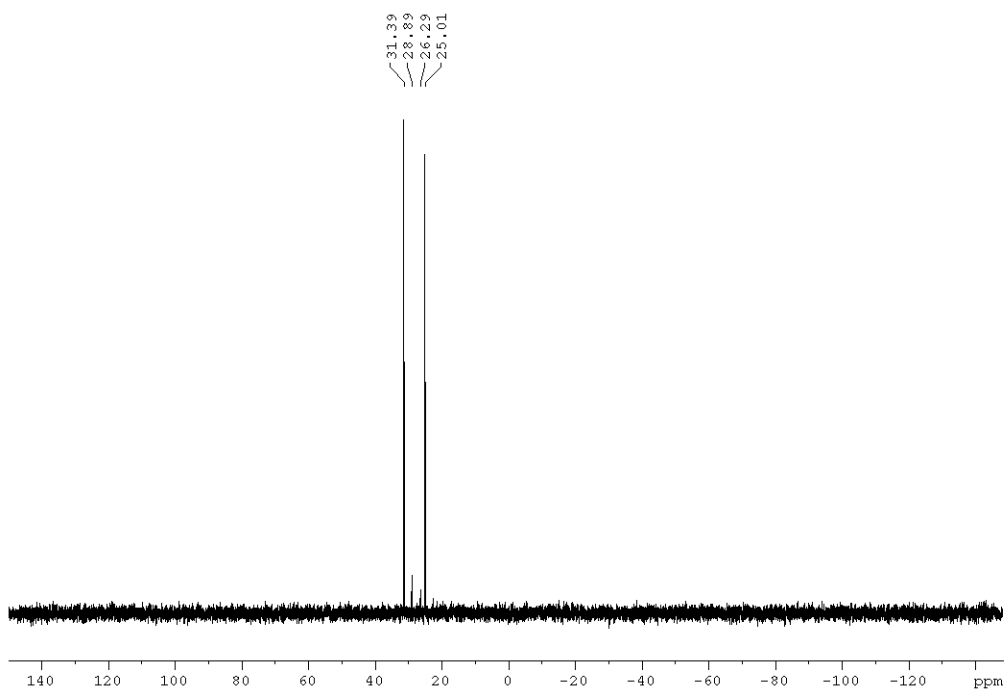


Figura A80. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **168e**.

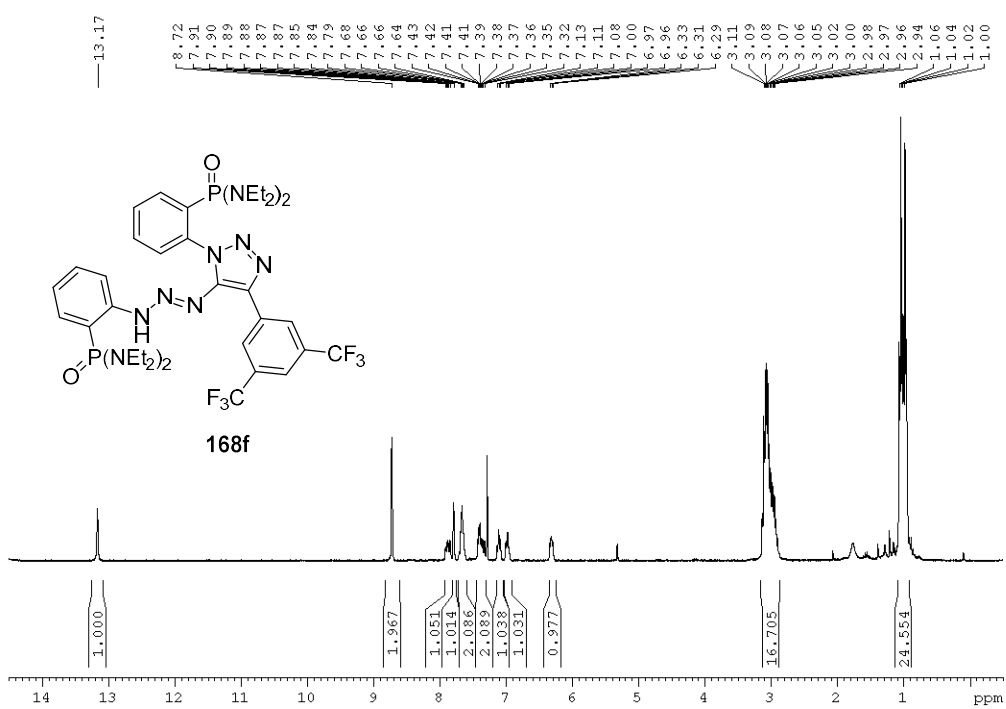


Figura A81. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **168f**.

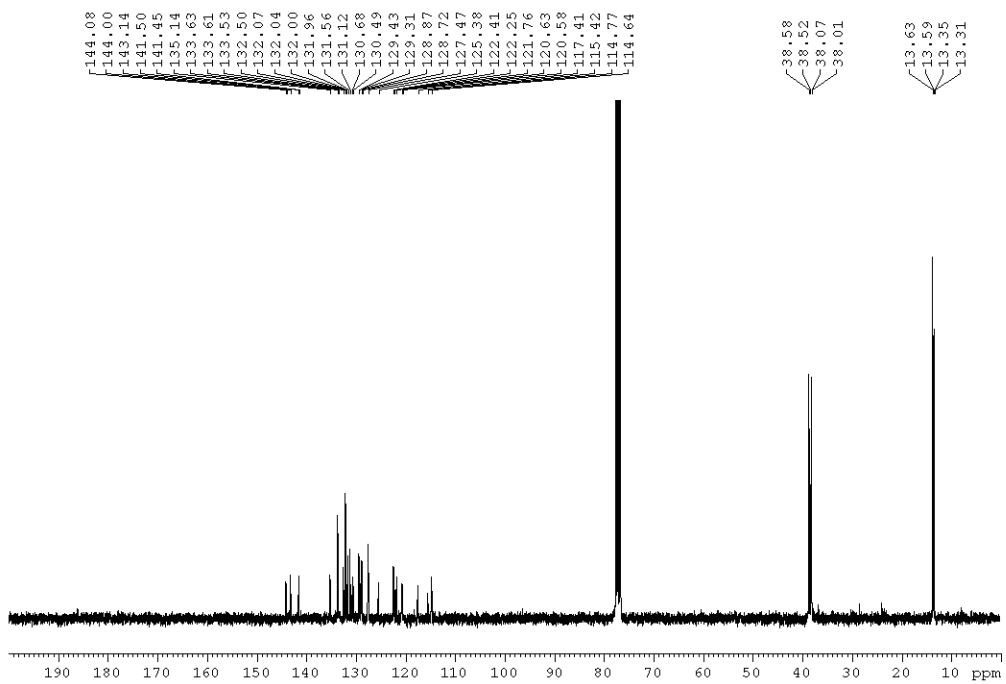


Figura A82. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 168f.

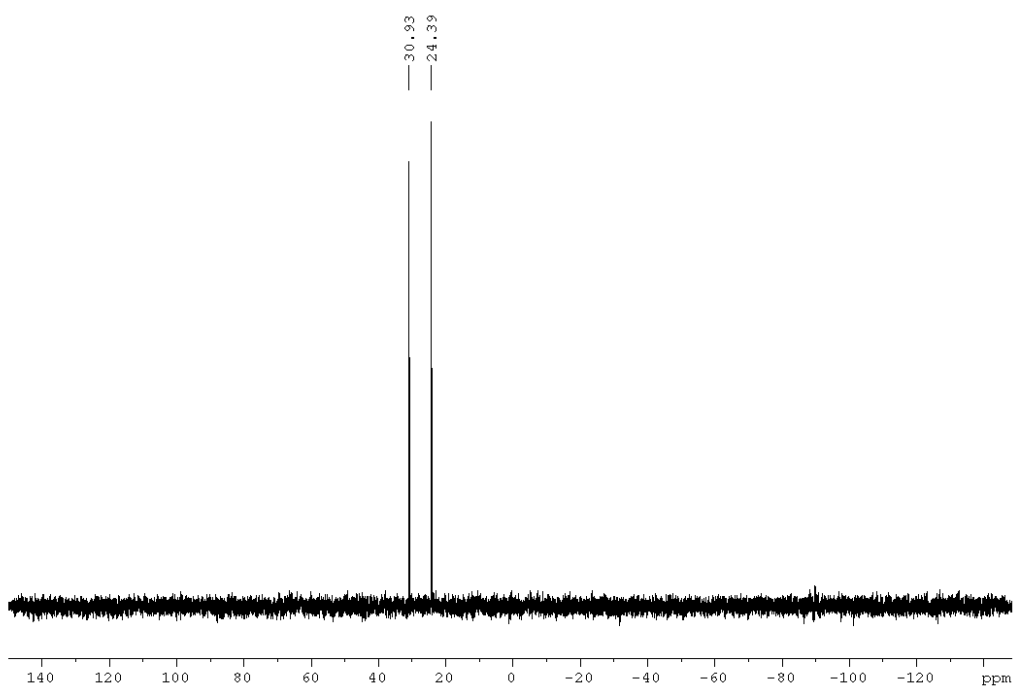


Figura A83. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 168f.

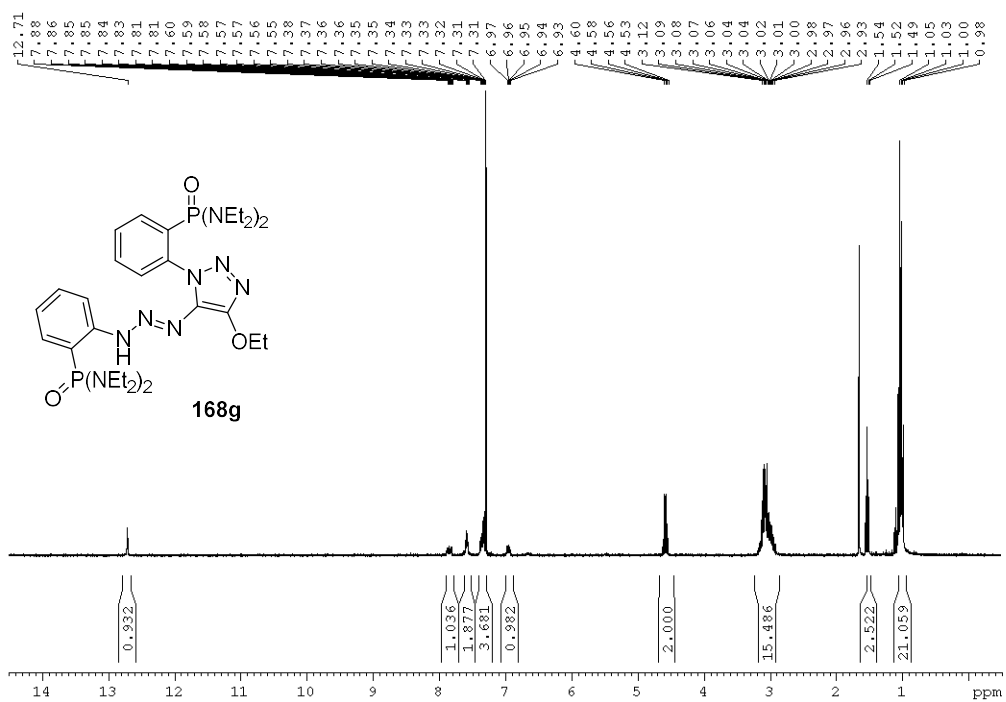


Figura A84. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **168g**.

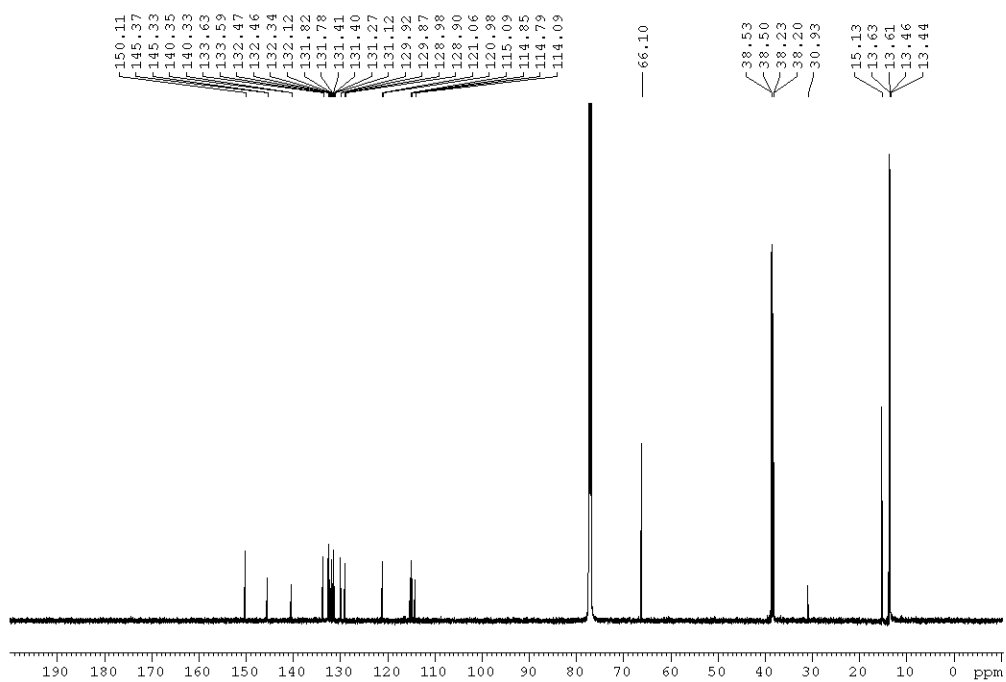


Figura A85. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **168g**.

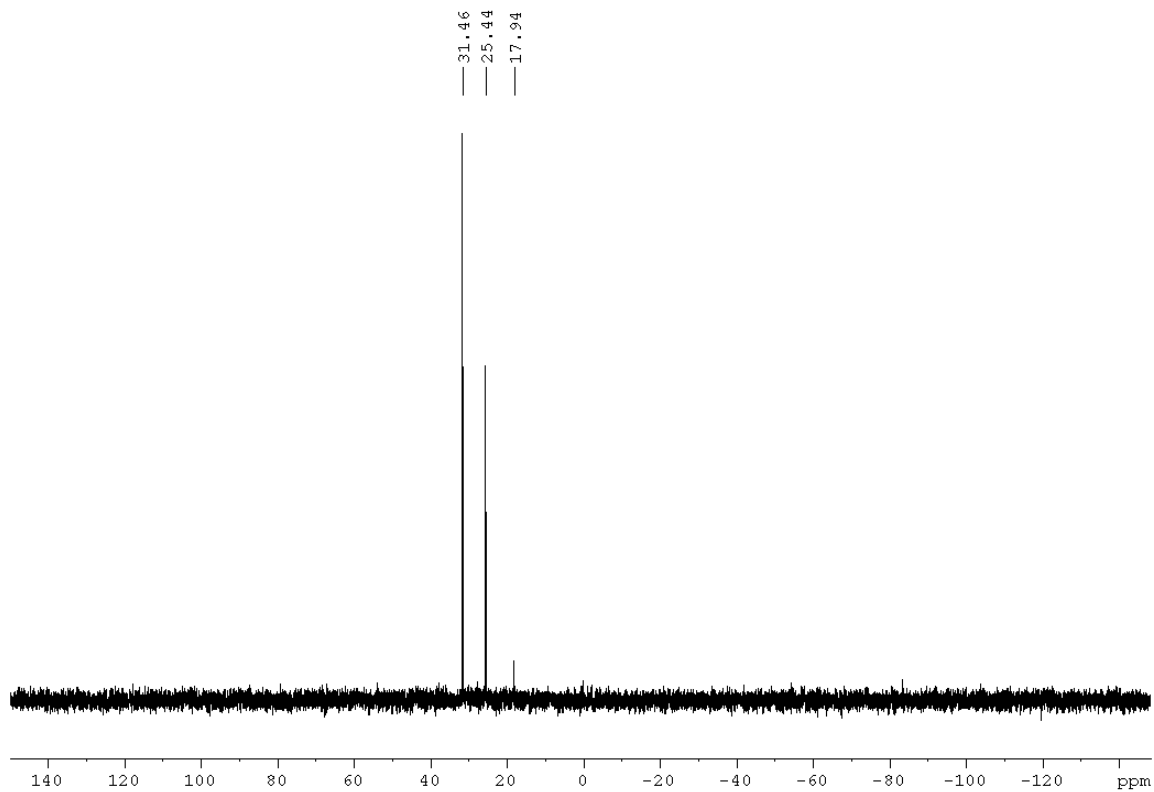


Figura A86. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 168g.

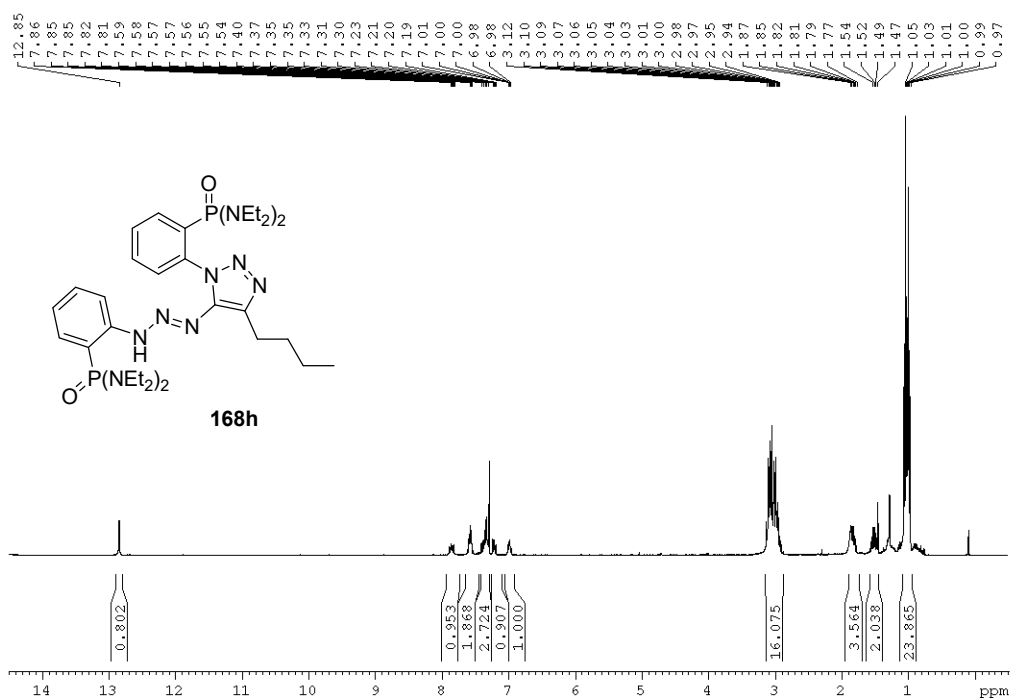


Figura A87. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 168h.

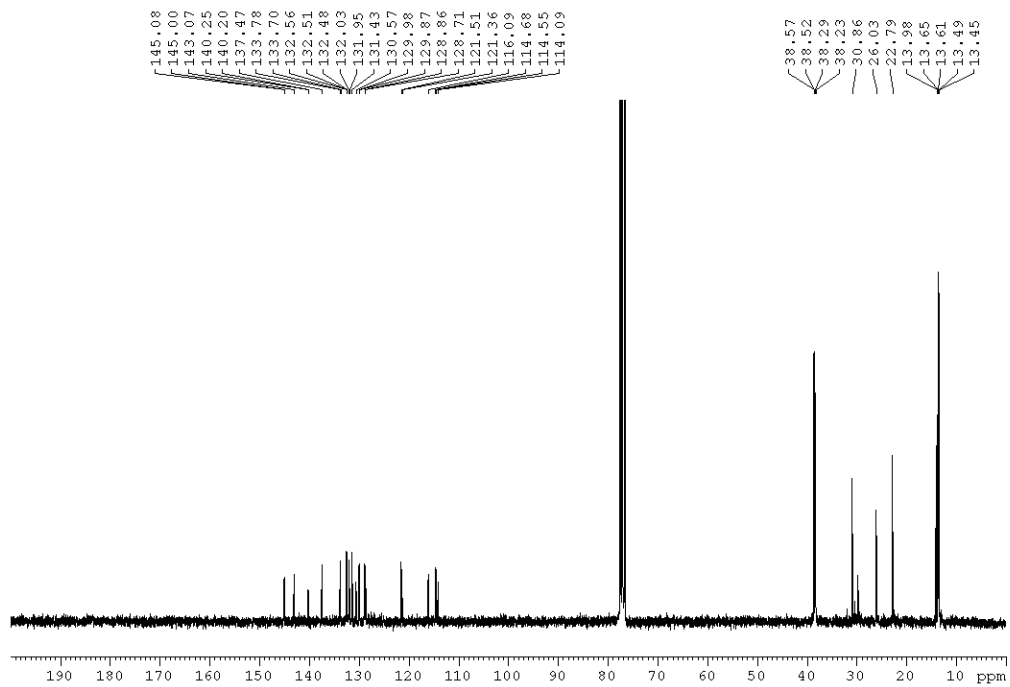


Figura A88. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 168h.

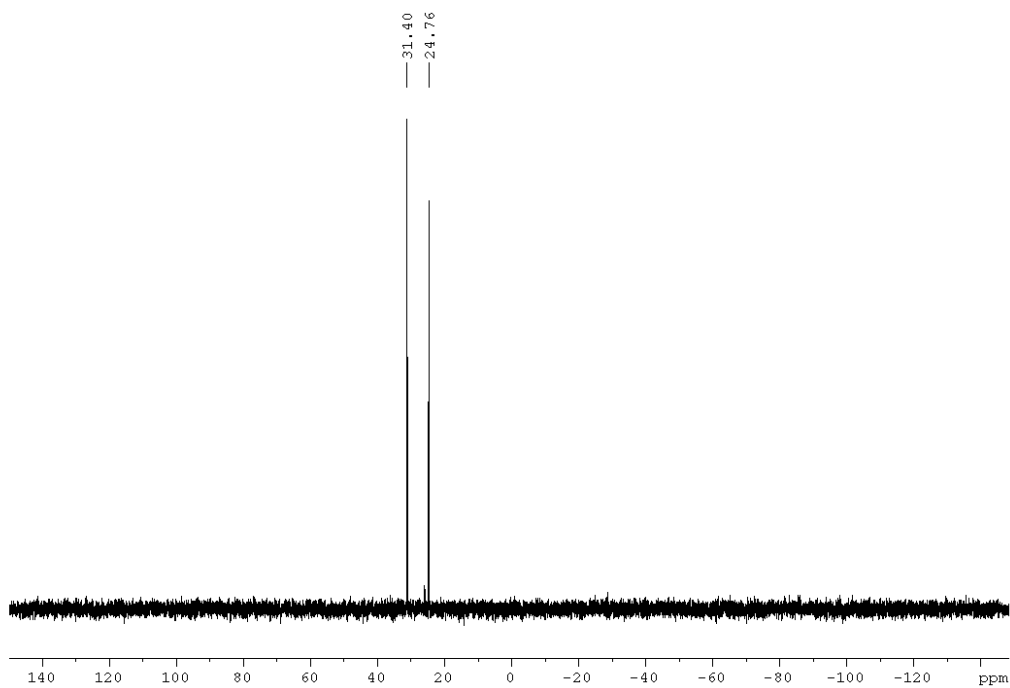


Figura A89. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 168h.

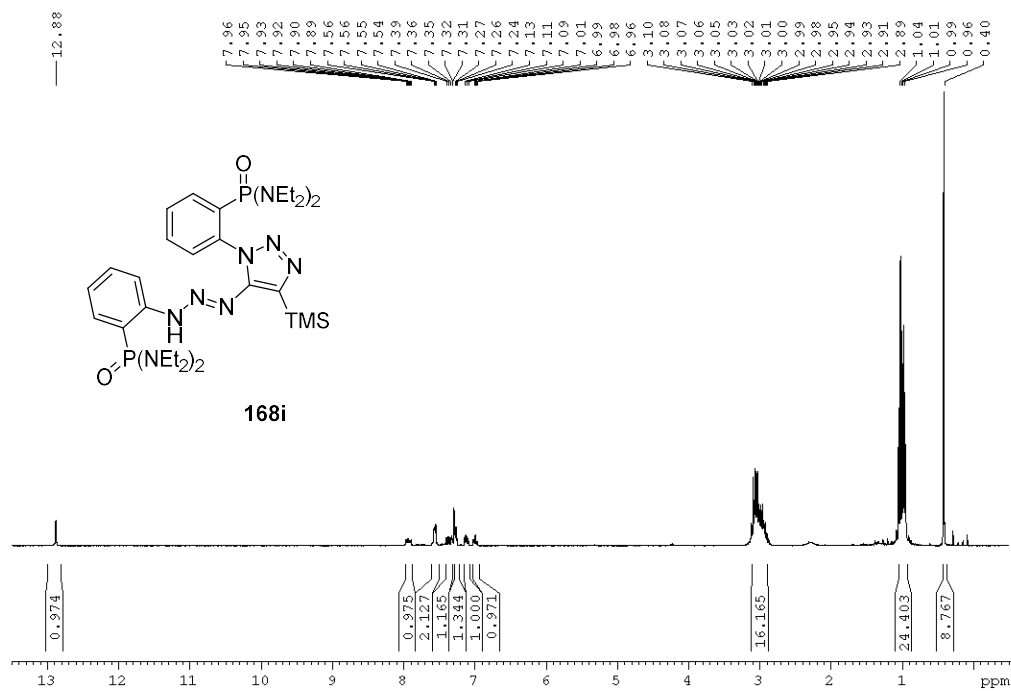


Figura A90. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **168i**.

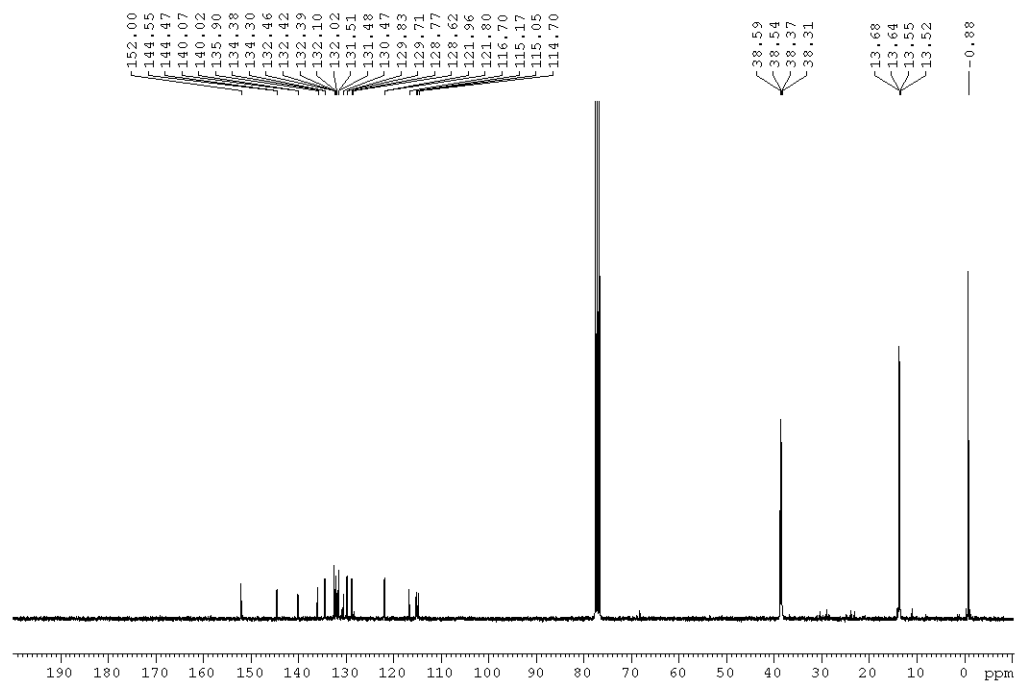


Figura A91. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **168i**.



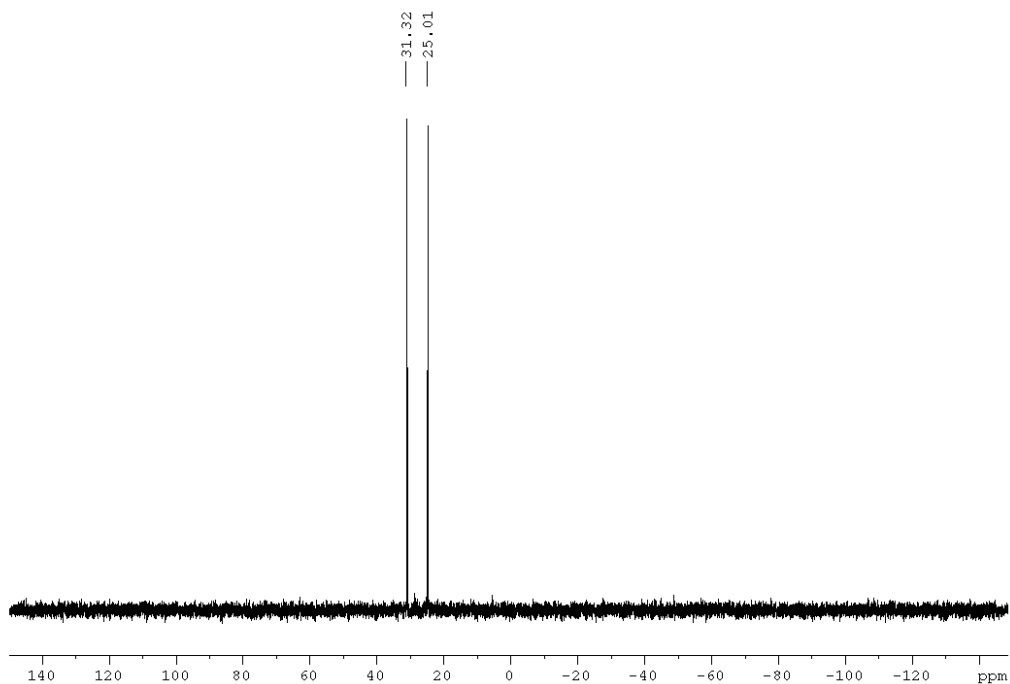


Figura A92. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **168i**.

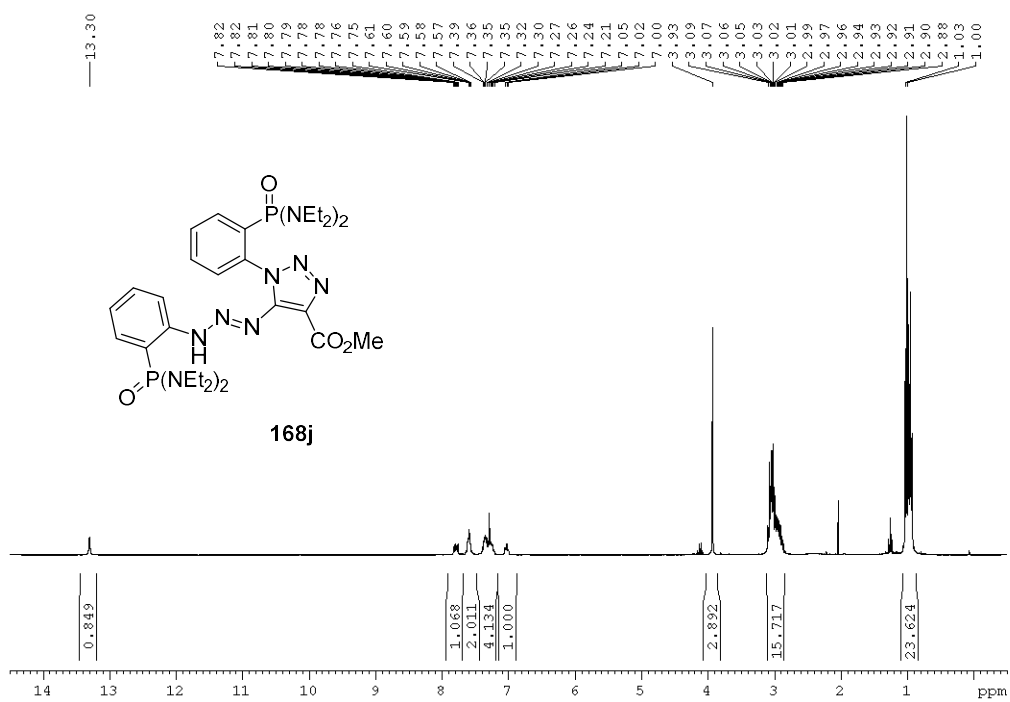


Figura A93. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **168j**.

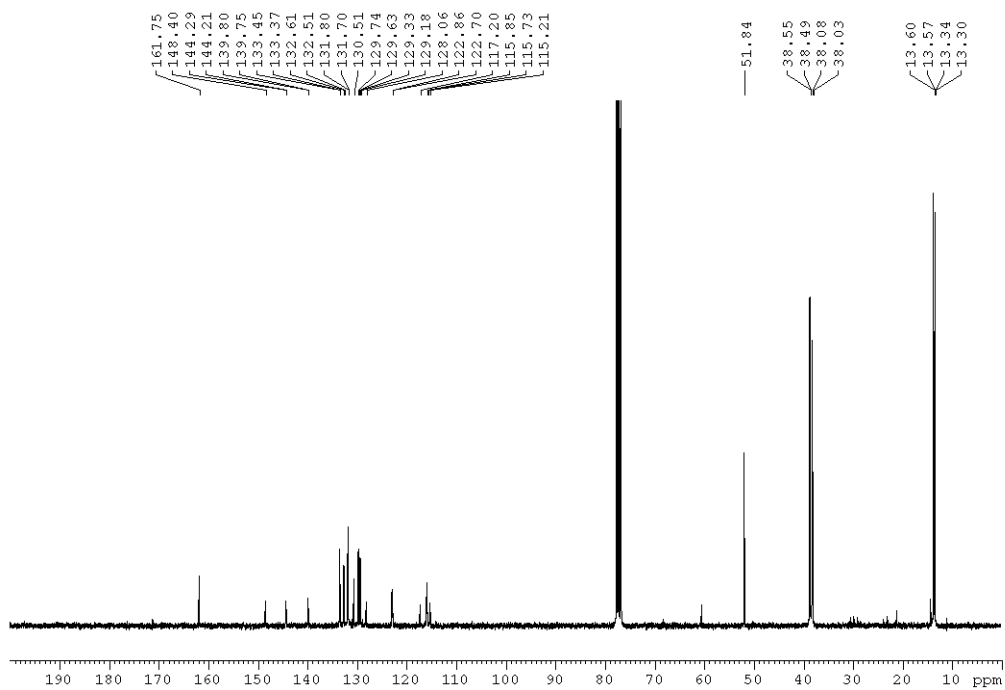


Figura A94. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **168j**.

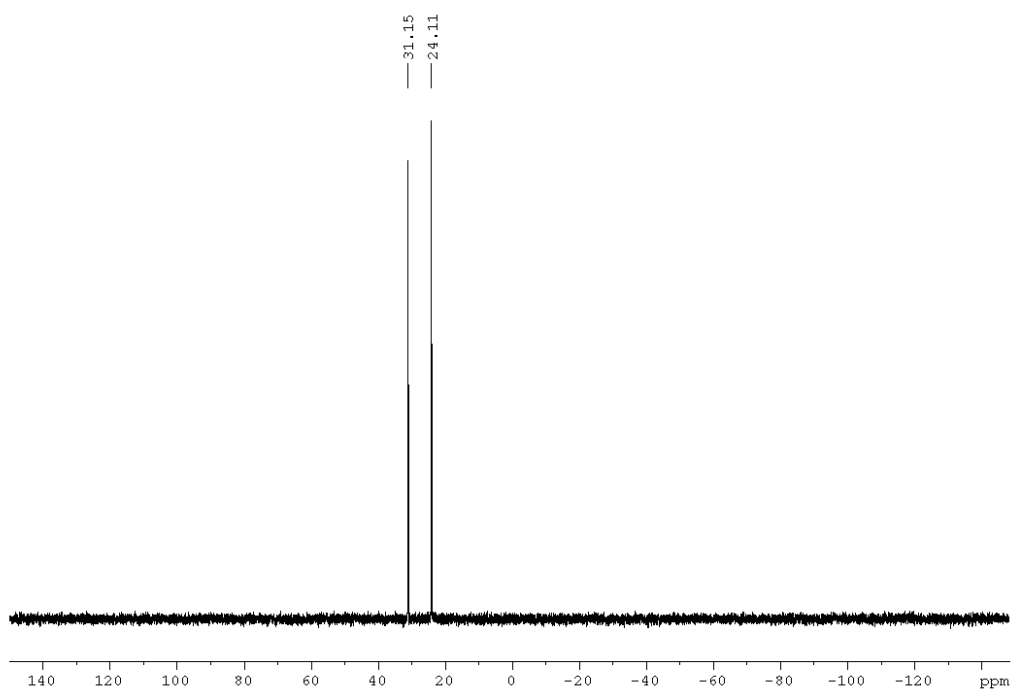


Figura A95. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **168j**.

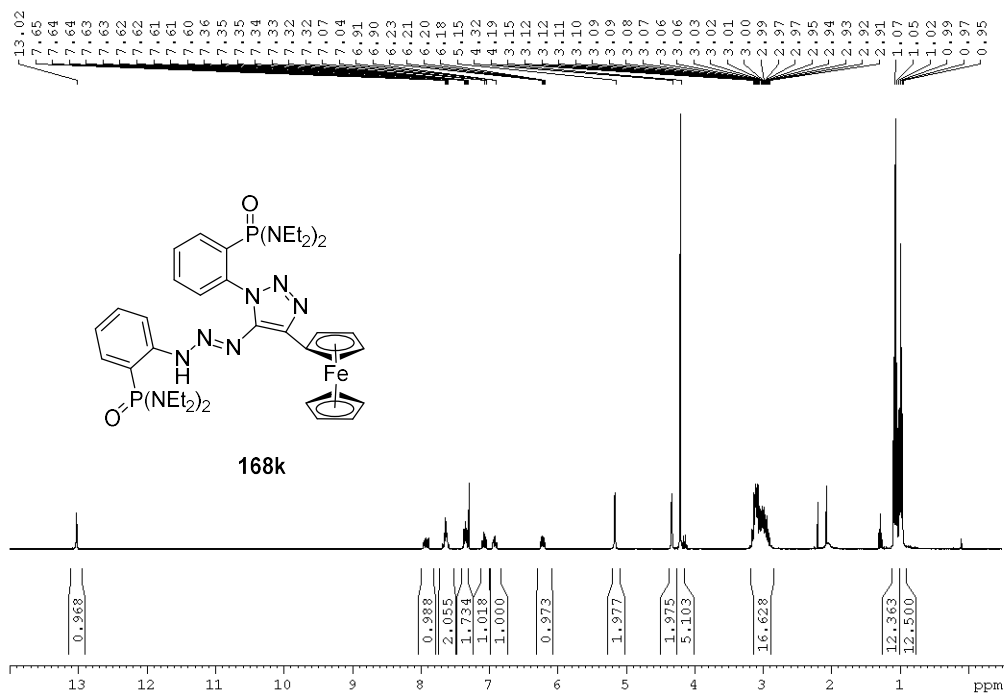


Figura A96. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de 168k.

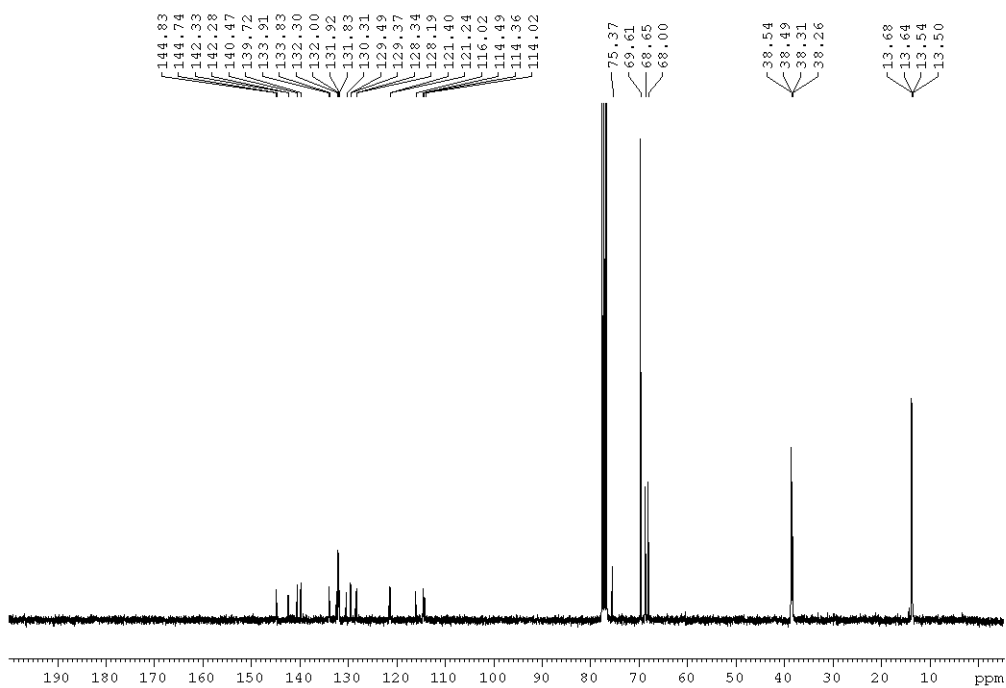


Figura A97. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de 168k.

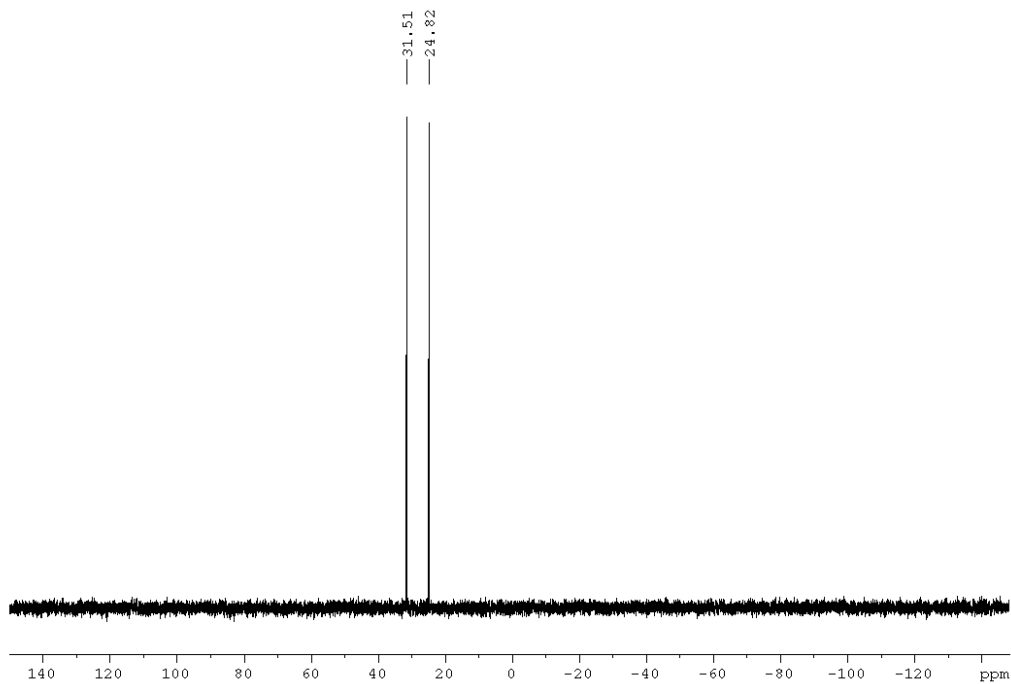


Figura A98. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 168k.

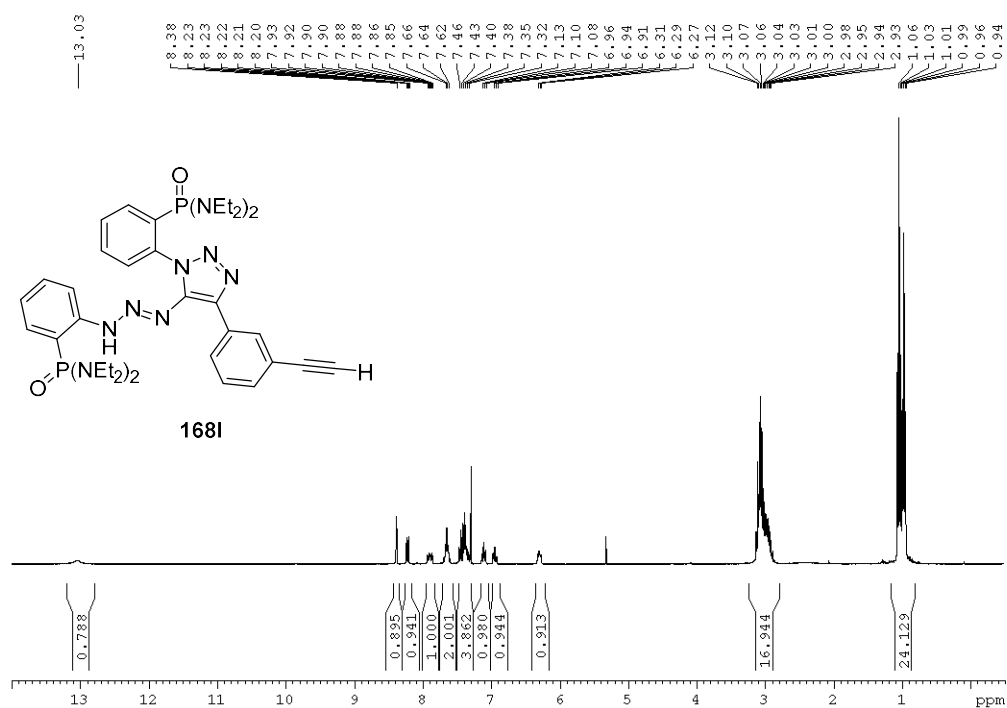


Figura A99. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 168l.

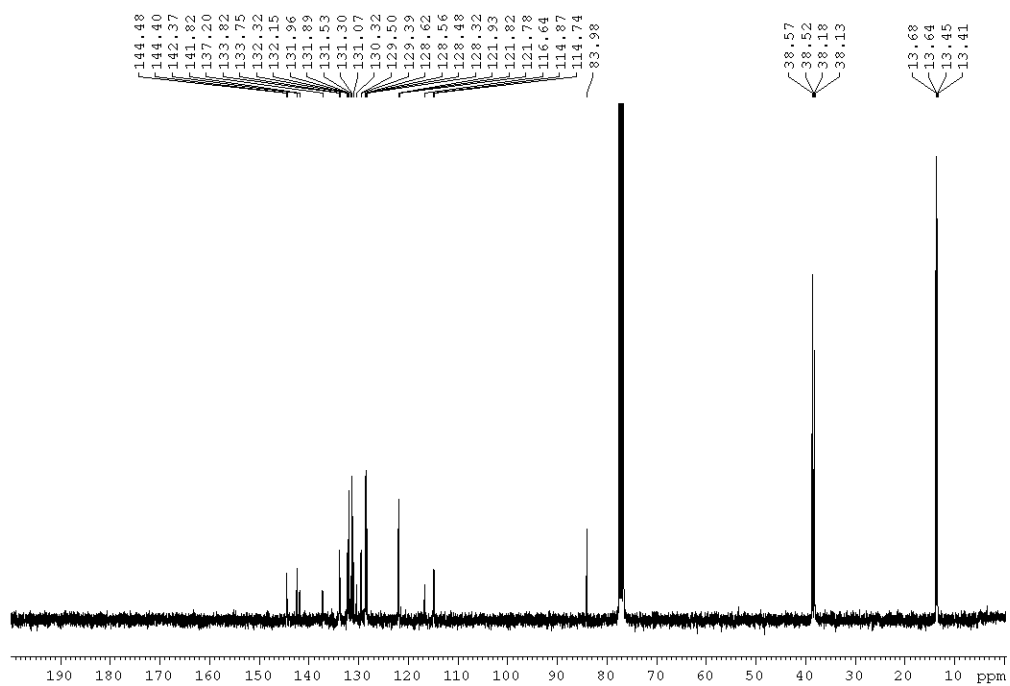


Figura A100. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 168l.

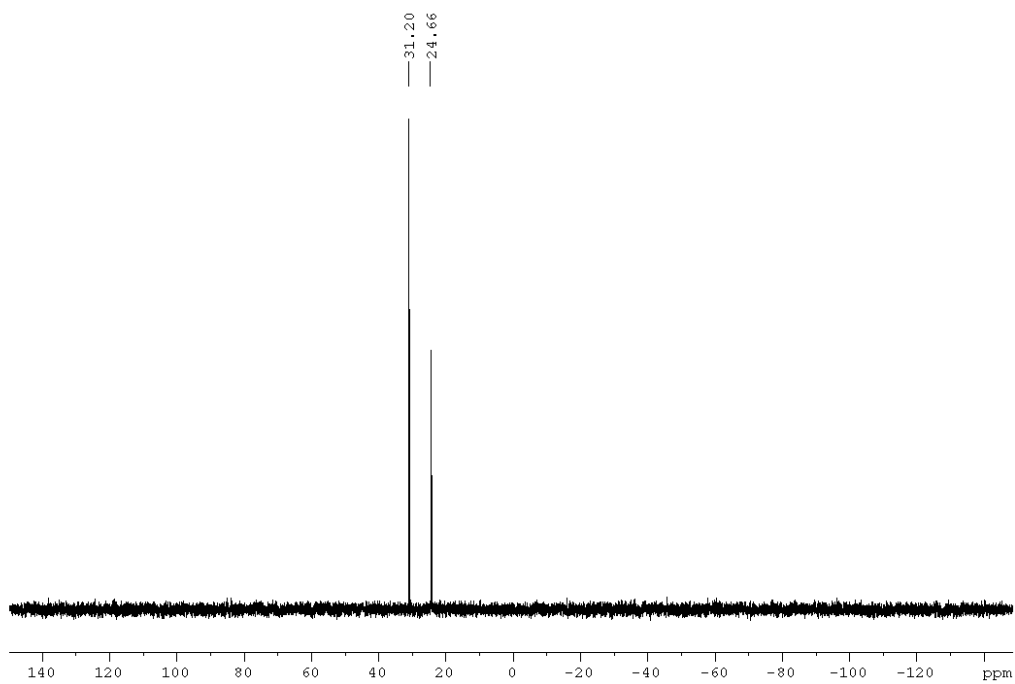


Figura A101. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 168l.

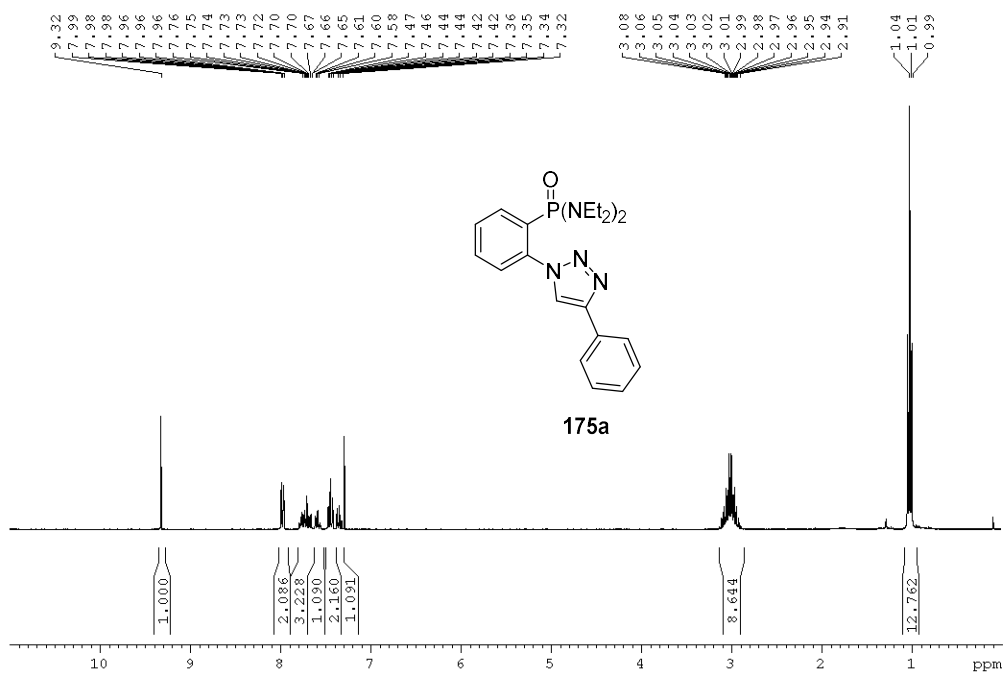


Figura A102. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 175a.

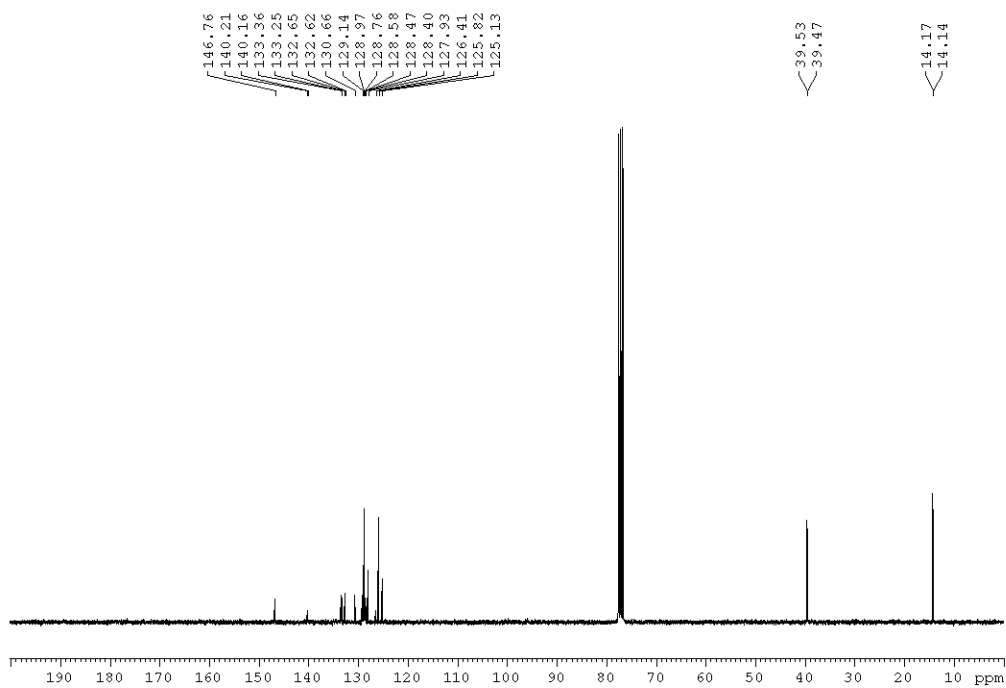


Figura A103. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 175a.

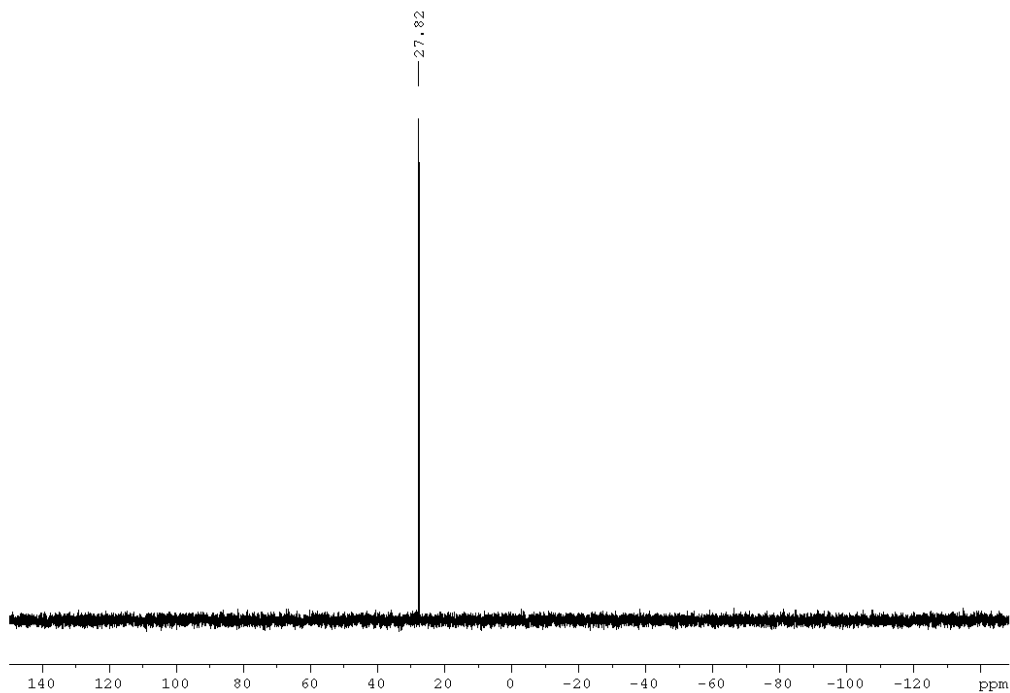


Figura A104. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 175a.

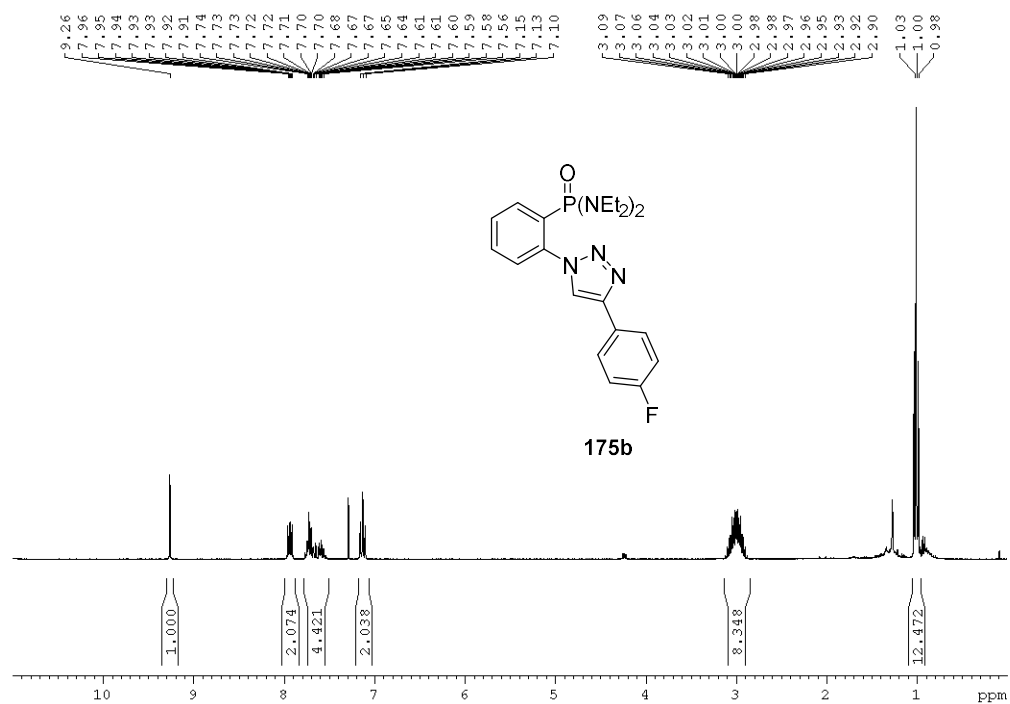


Figura A105. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 175b.

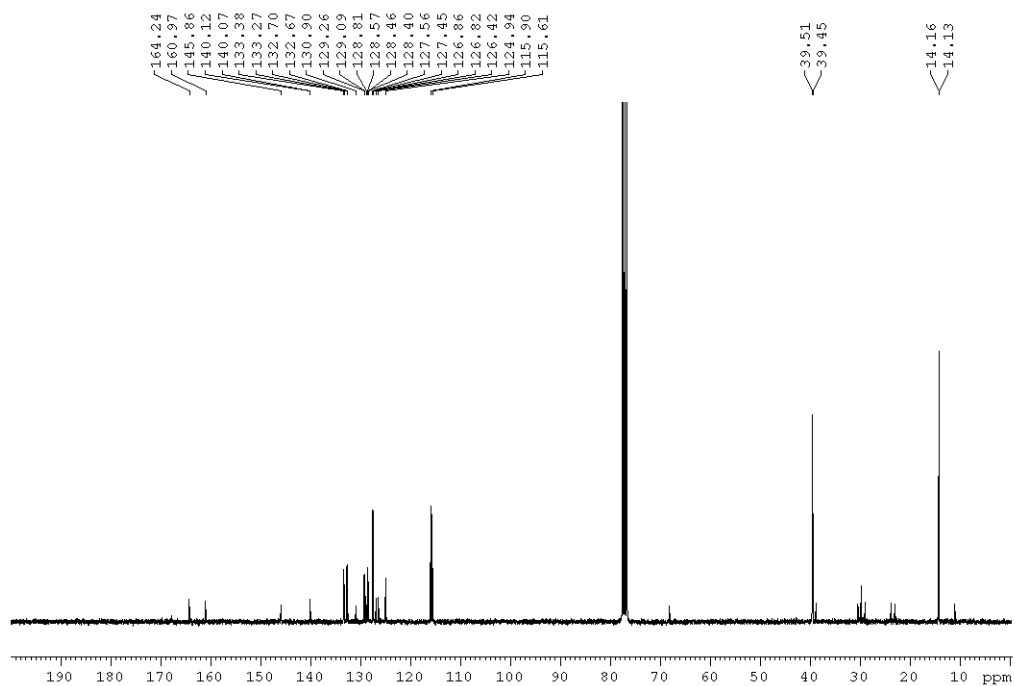


Figura A106. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175b**.

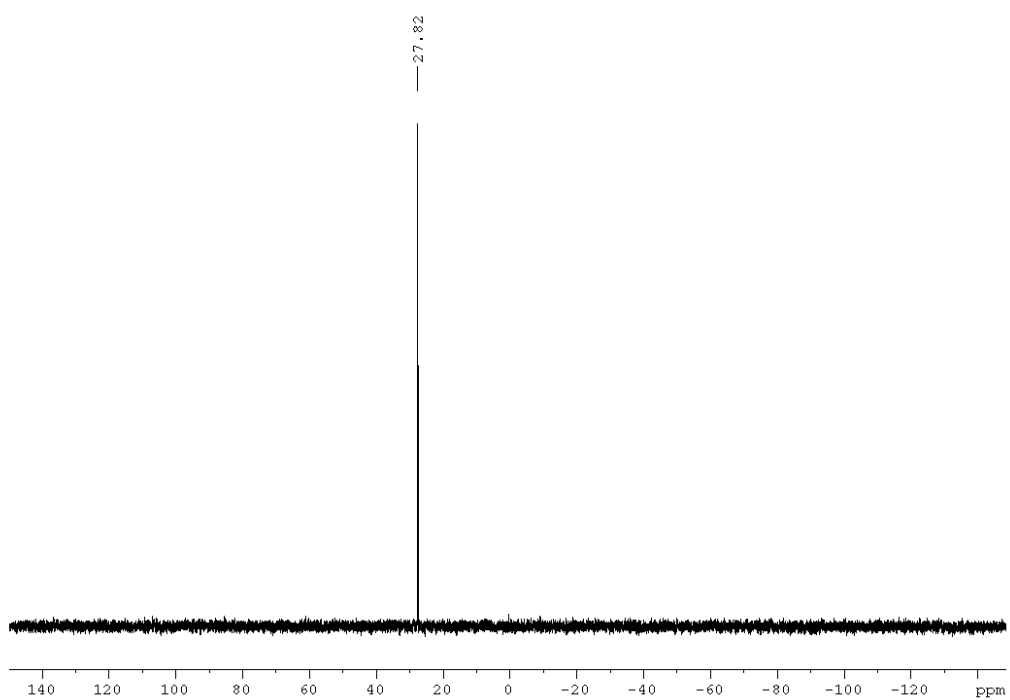


Figura A107. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175b**.



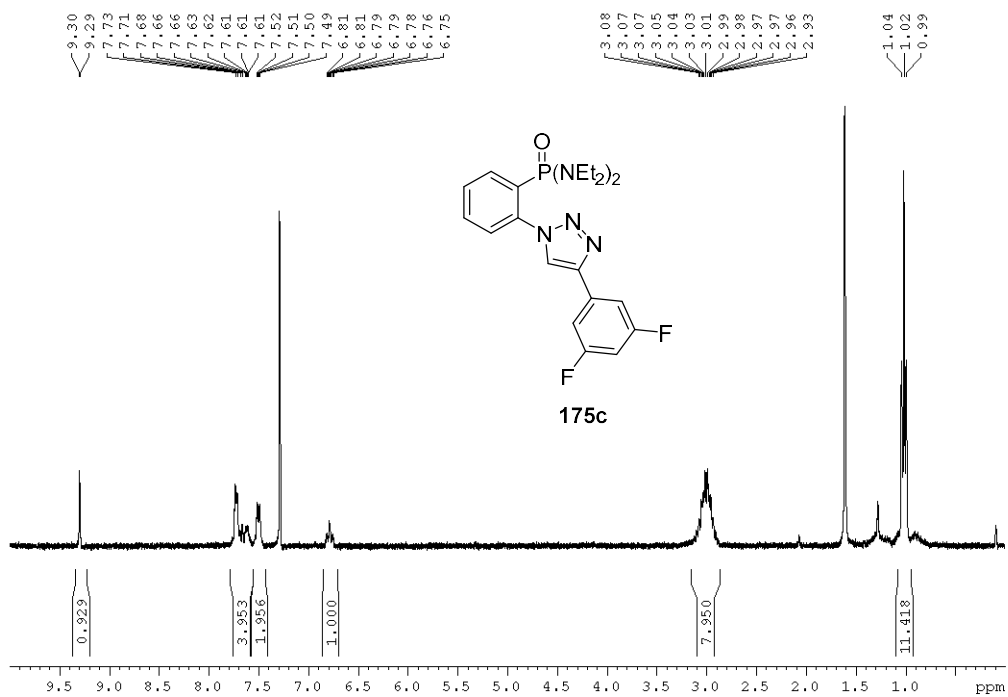


Figura A108. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175c**.

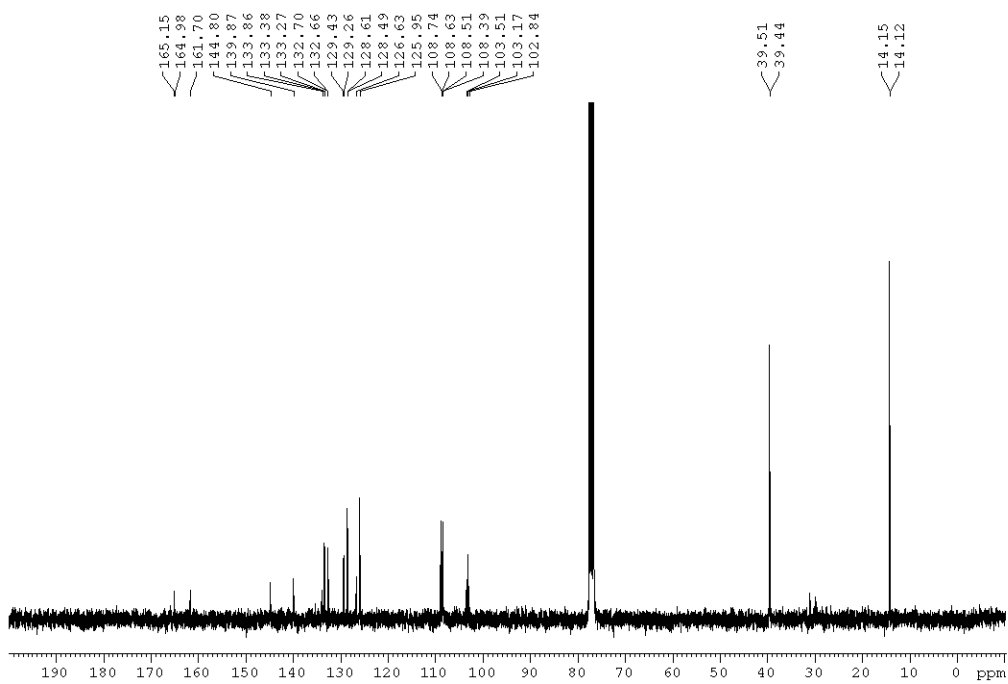


Figura A109. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175c**.

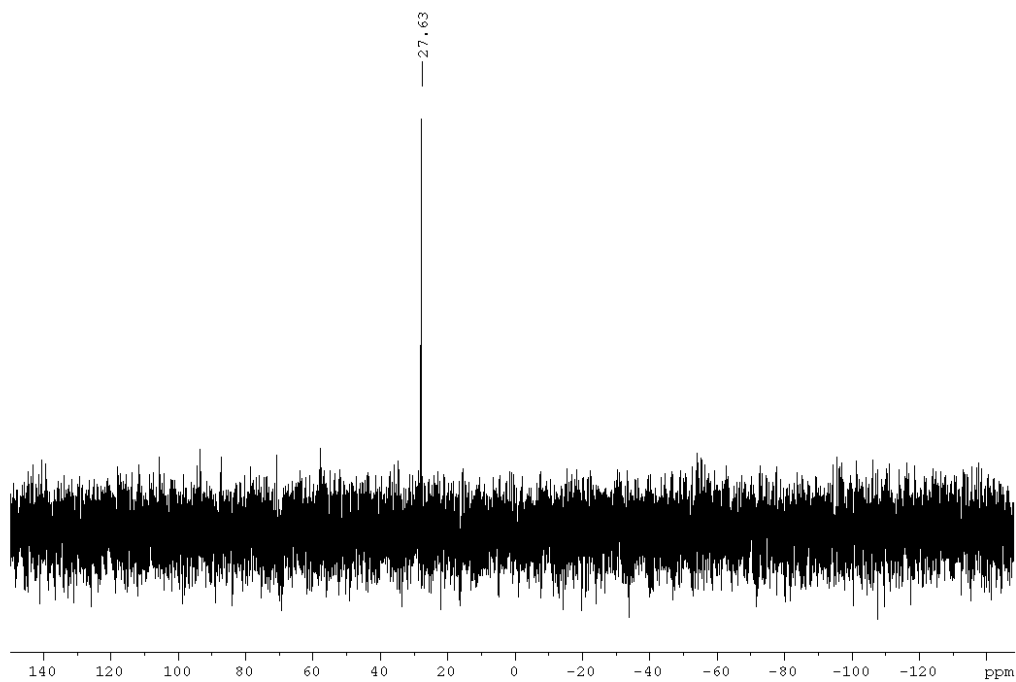


Figura A110. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 175c.

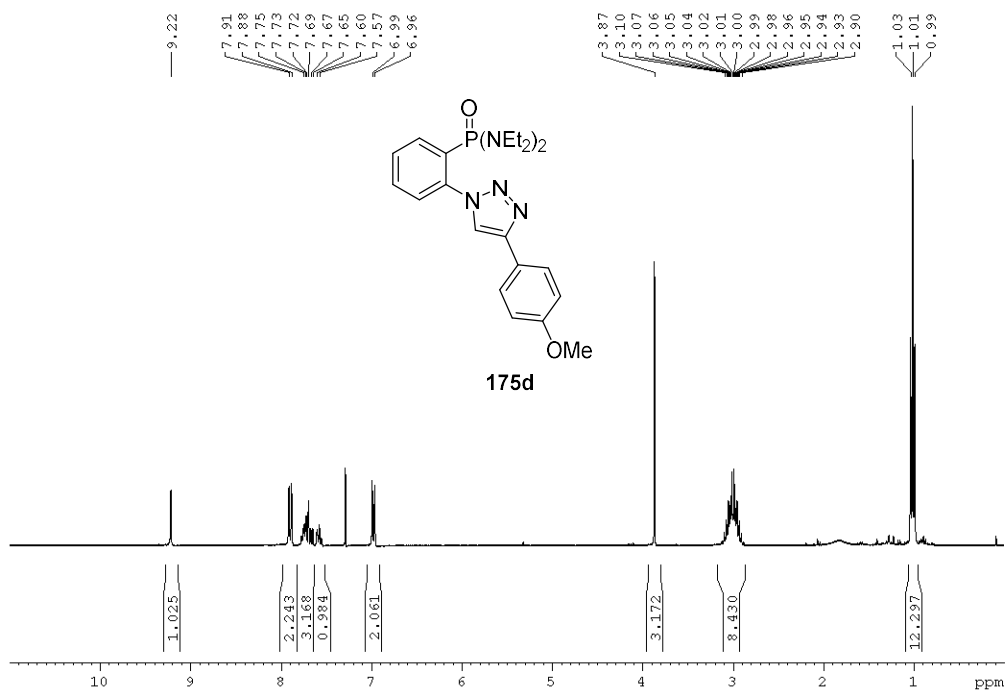


Figura A111. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 175d.

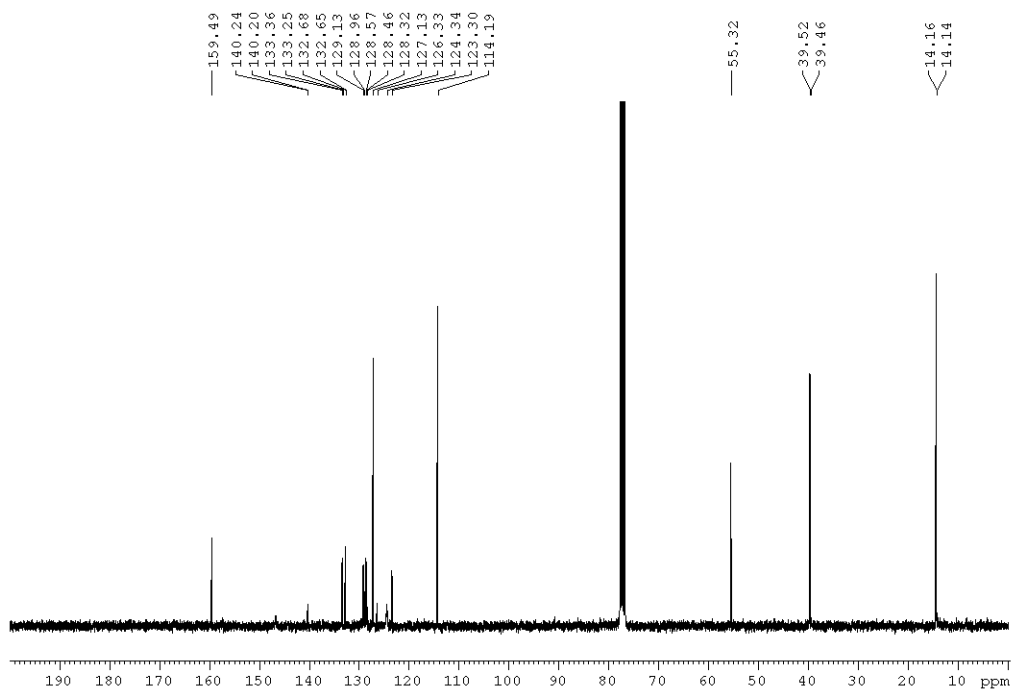


Figura A112. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175d**.

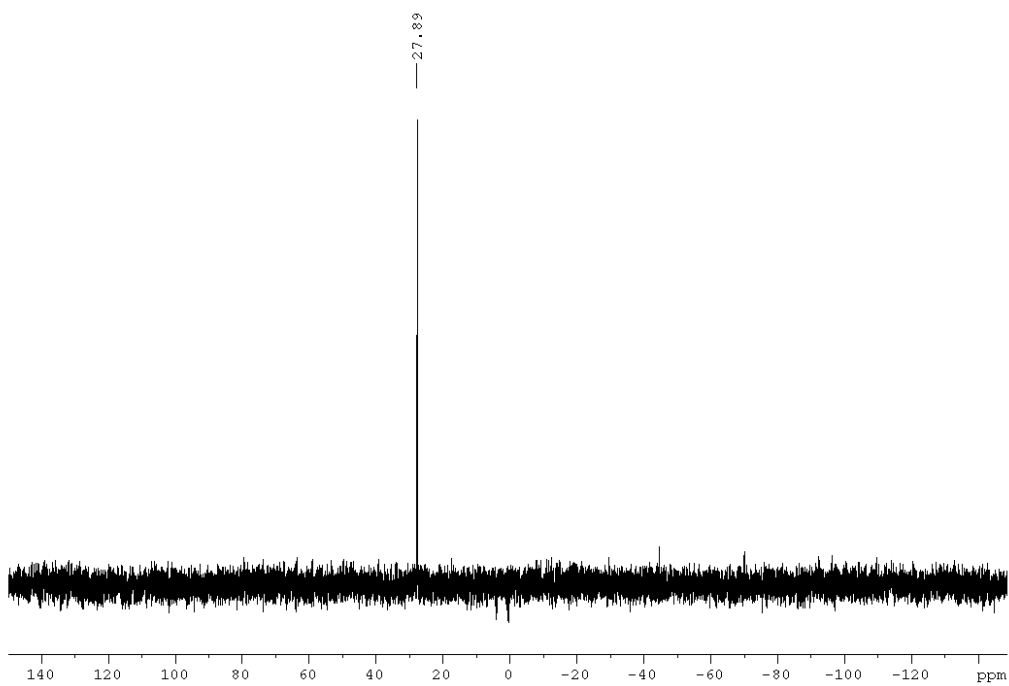
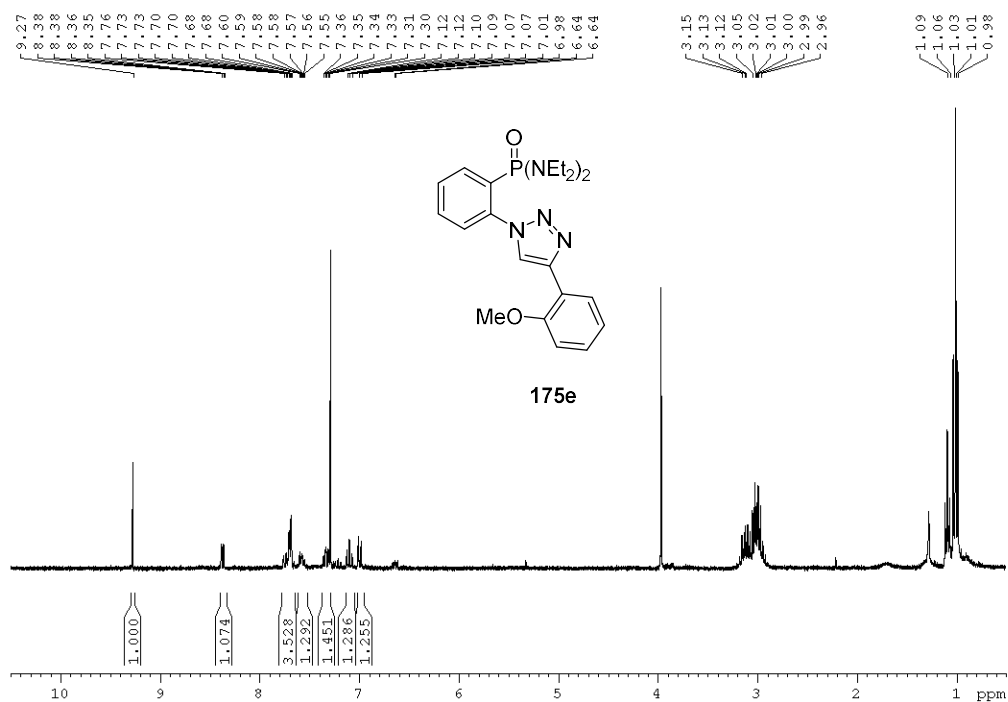
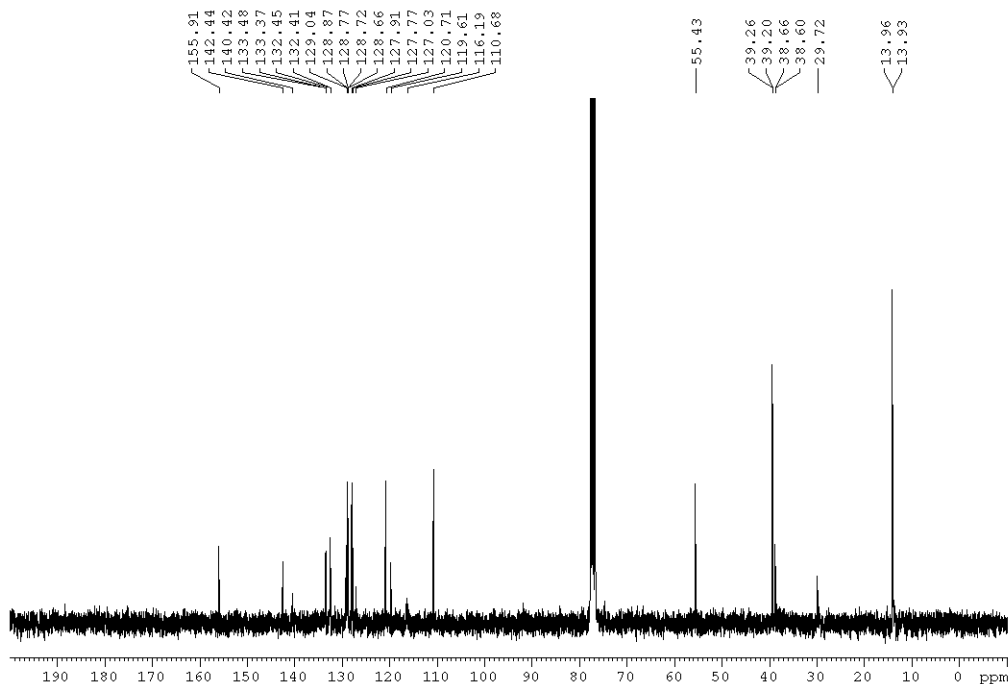


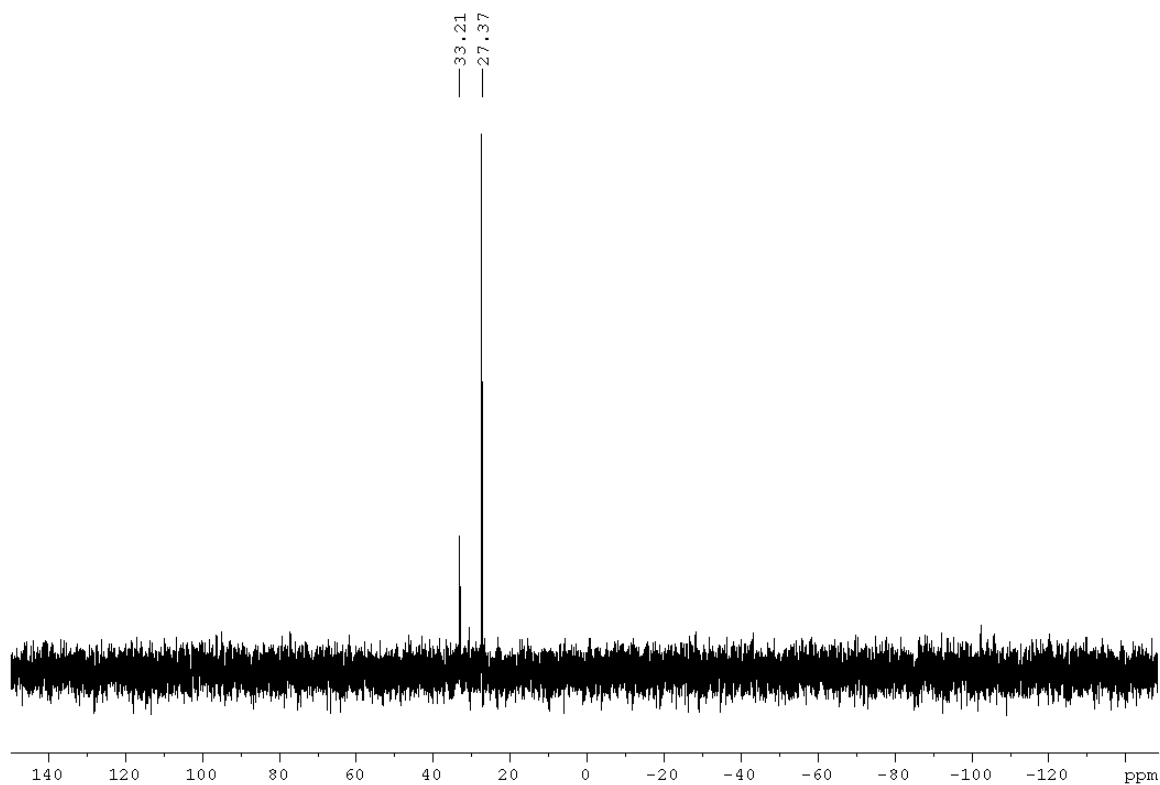
Figura A113. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175d**.



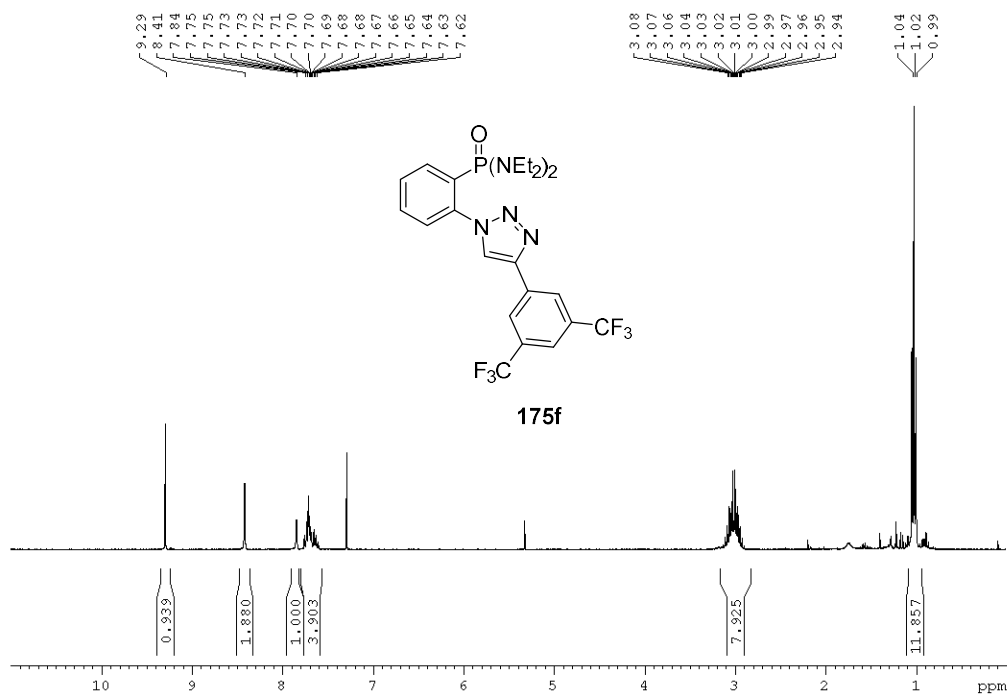
**Figura A114.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175e**. \*Se obtuvo como subproducto el compuesto (*o*- $\text{NH}_2$ ) $\text{PhP}(\text{O})(\text{NEt}_2)_2$ .



**Figura A115.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175e**. \*Se obtuvo como subproducto el compuesto (*o*- $\text{NH}_2$ ) $\text{PhP}(\text{O})(\text{NEt}_2)_2$ .



**Figura A116.** Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175e**. \*Se obtuvo como subproducto el compuesto (*o*- $\text{NH}_2$ ) $\text{PhP}(\text{O})(\text{NEt}_2)_2$ .



**Figura A117.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175f**.

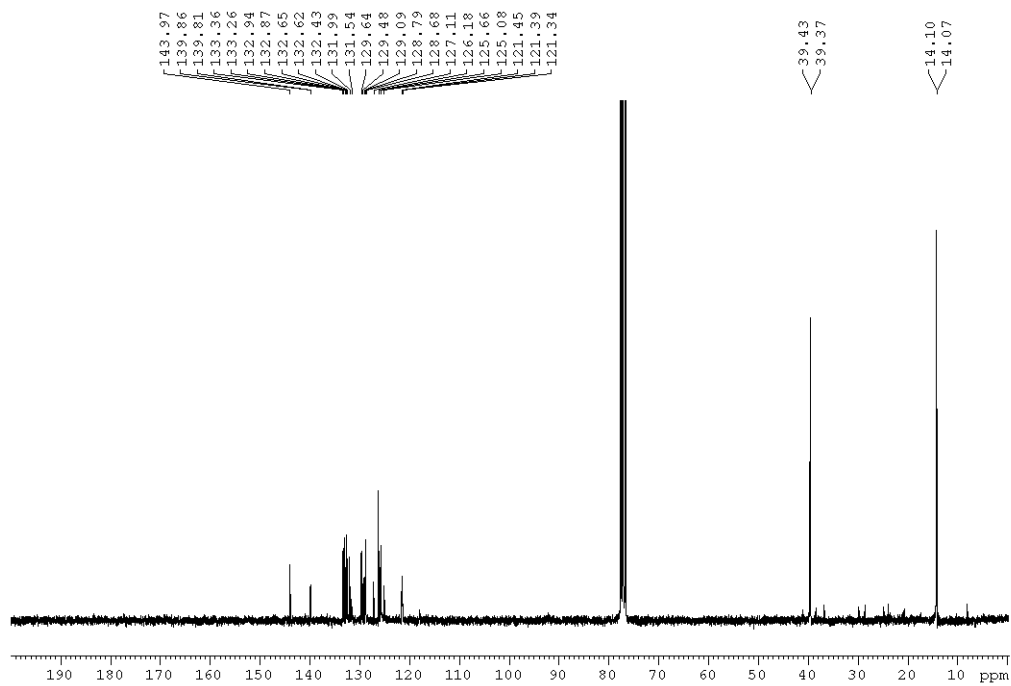


Figura A118. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175f**.

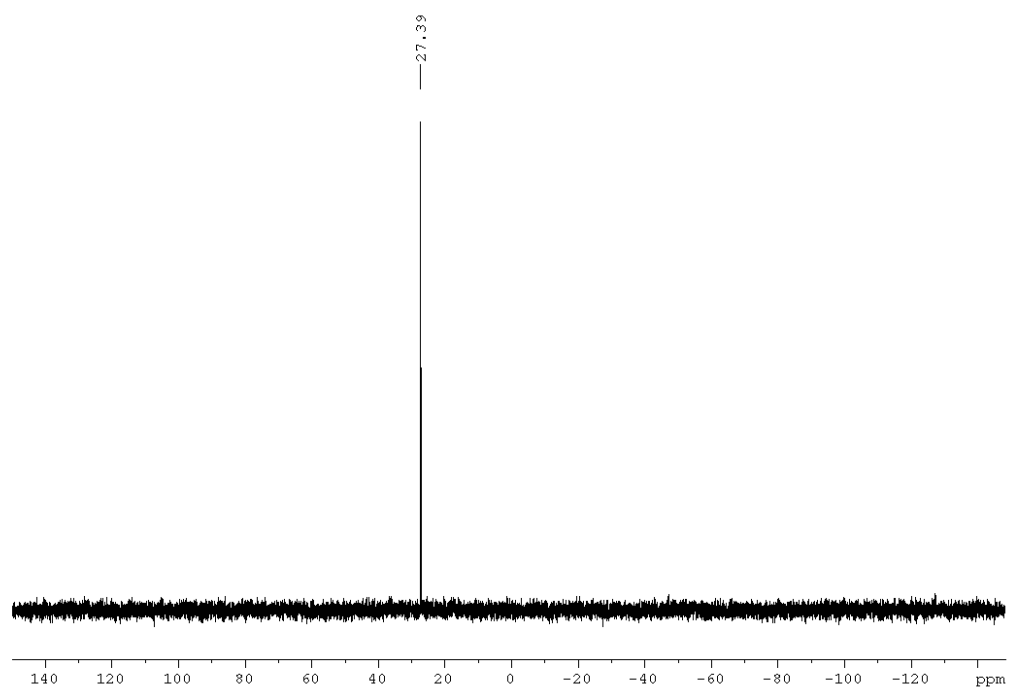


Figura A119. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175f**.

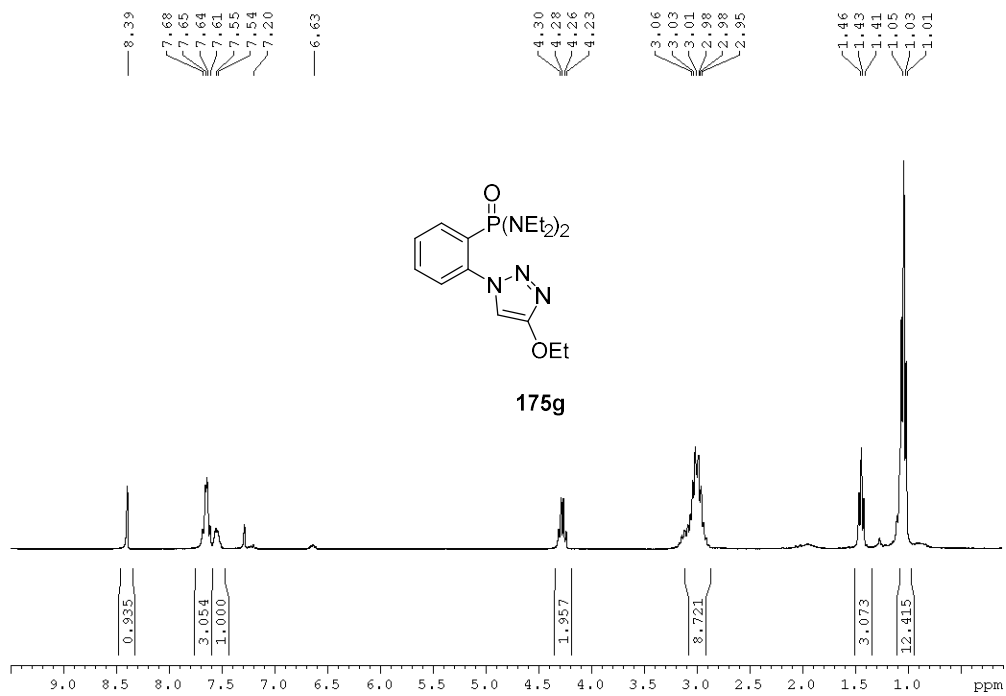


Figura A120. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de 175g.

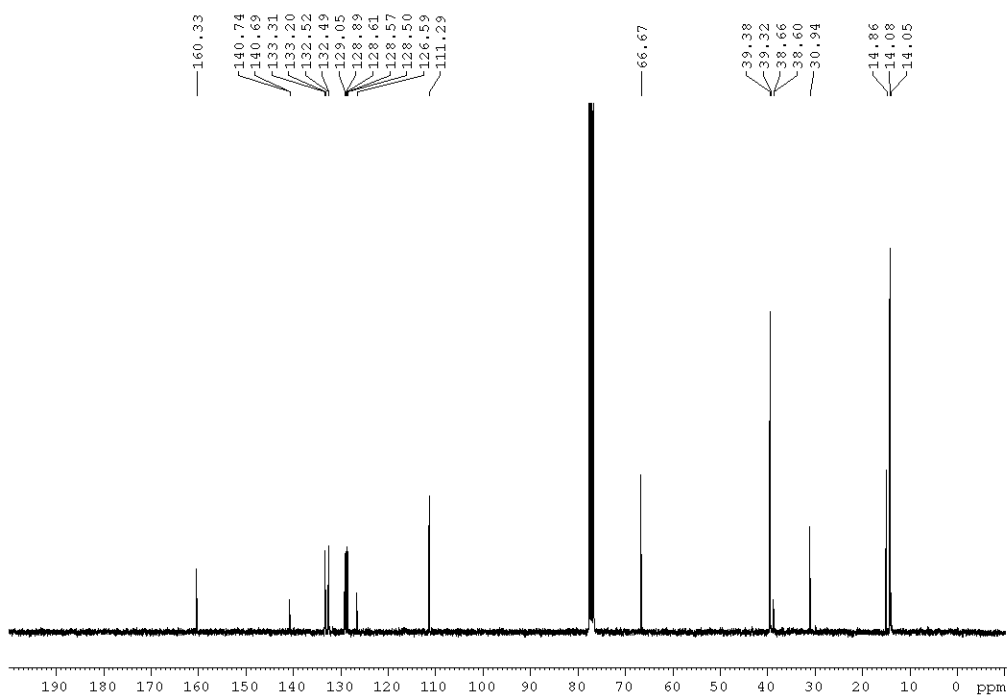
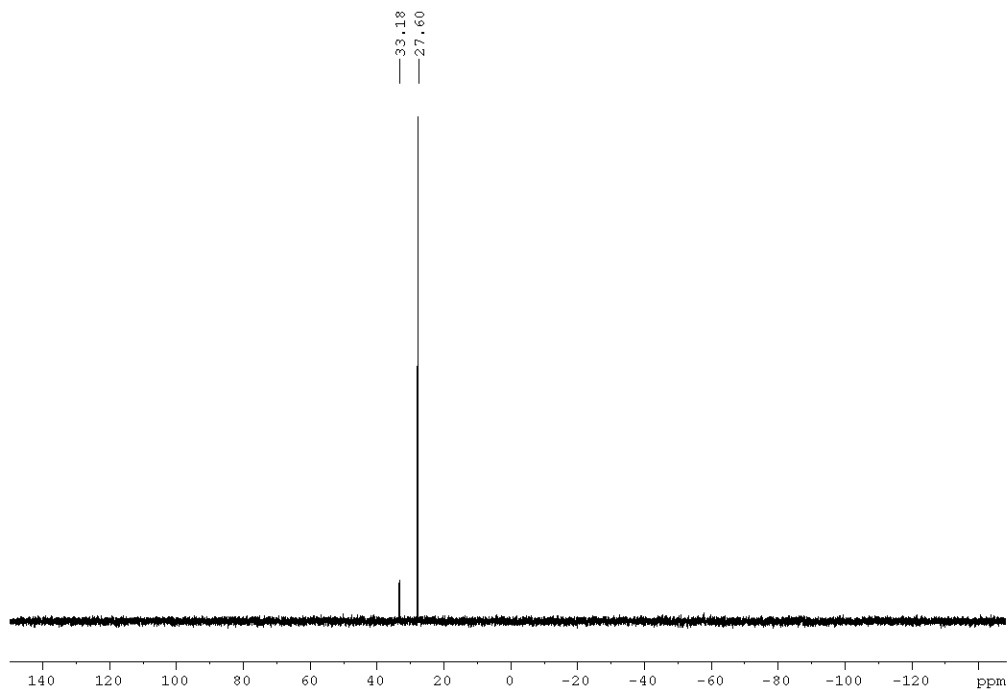
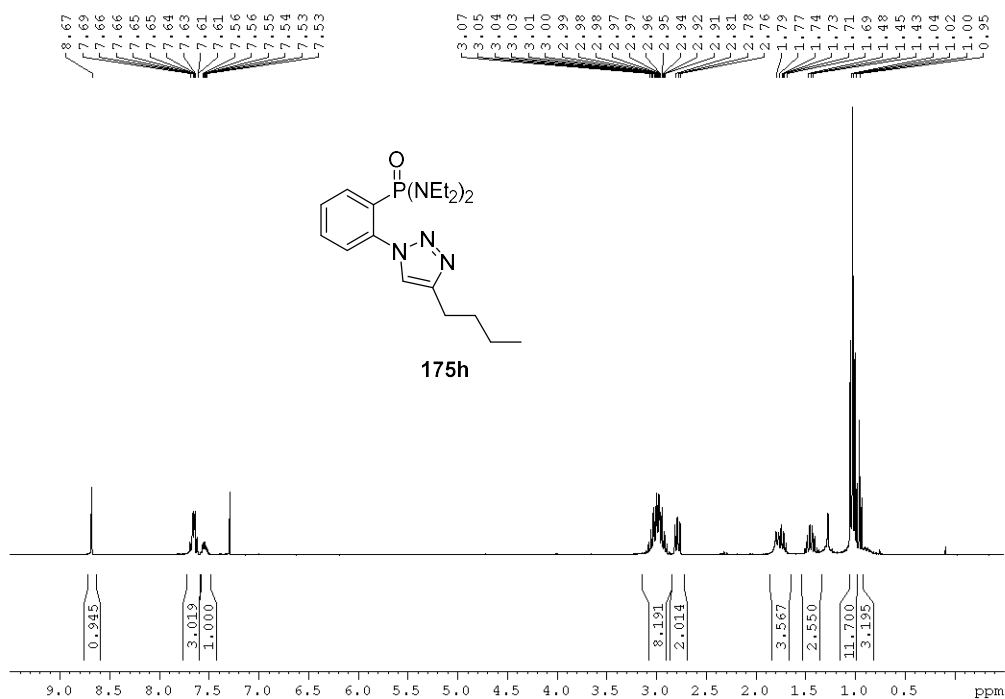


Figura A121. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de 175g.



**Figura A122.** Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175g**. \*Se obtuvo como subproducto el compuesto (*o*- $\text{NH}_2$ ) $\text{PhP}(\text{O})(\text{NEt}_2)_2$ .



**Figura A123.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175h**.



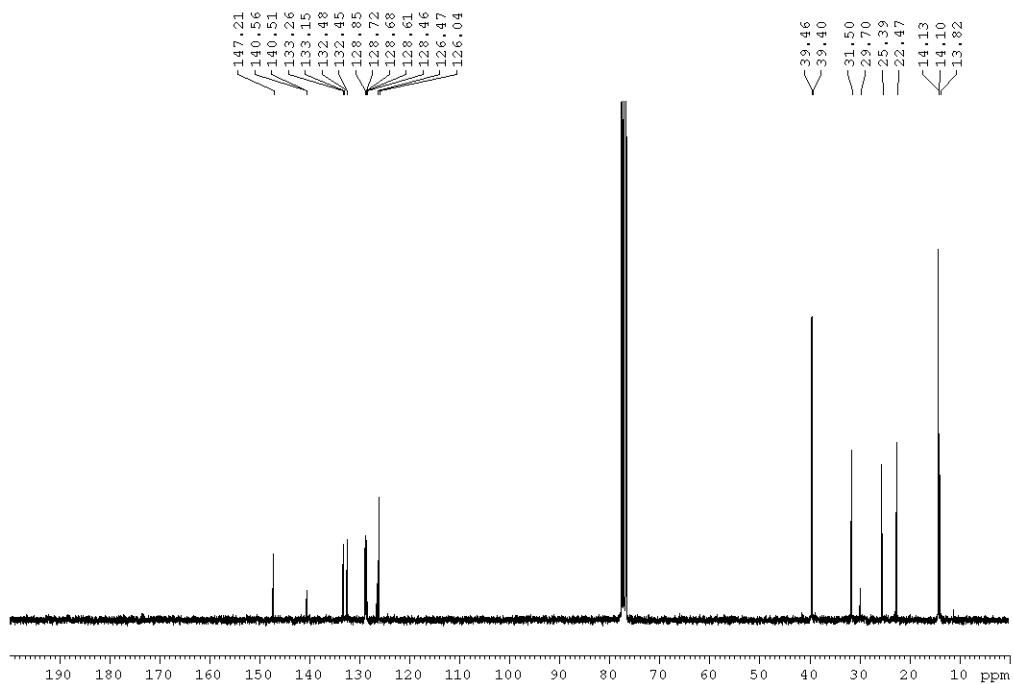


Figura A124. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175h**.

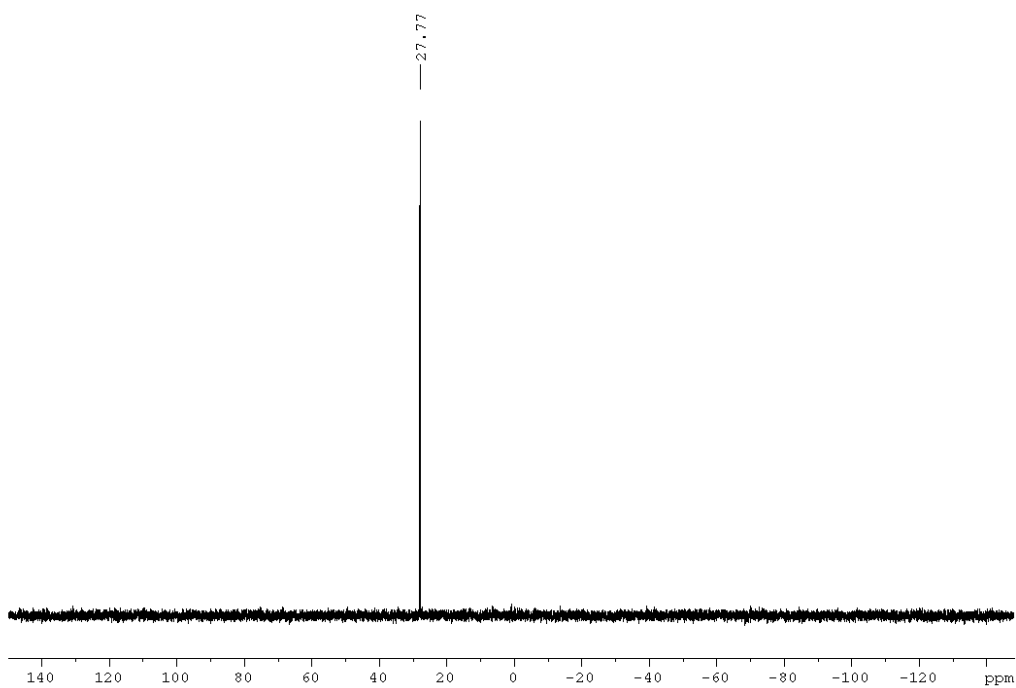


Figura A125. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175h**.

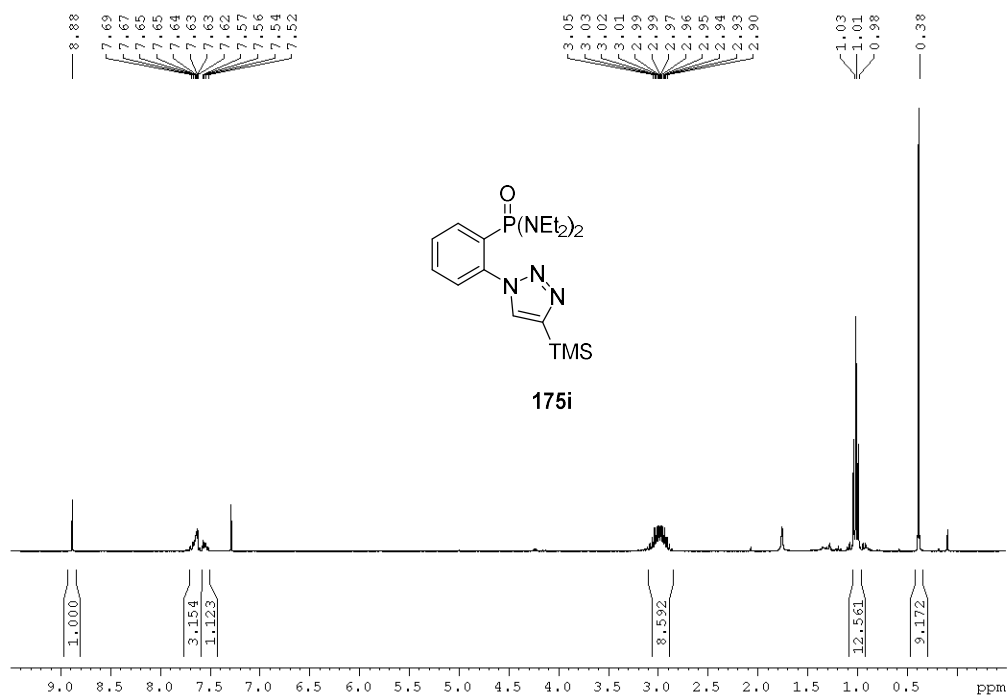


Figura A126. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175i**.

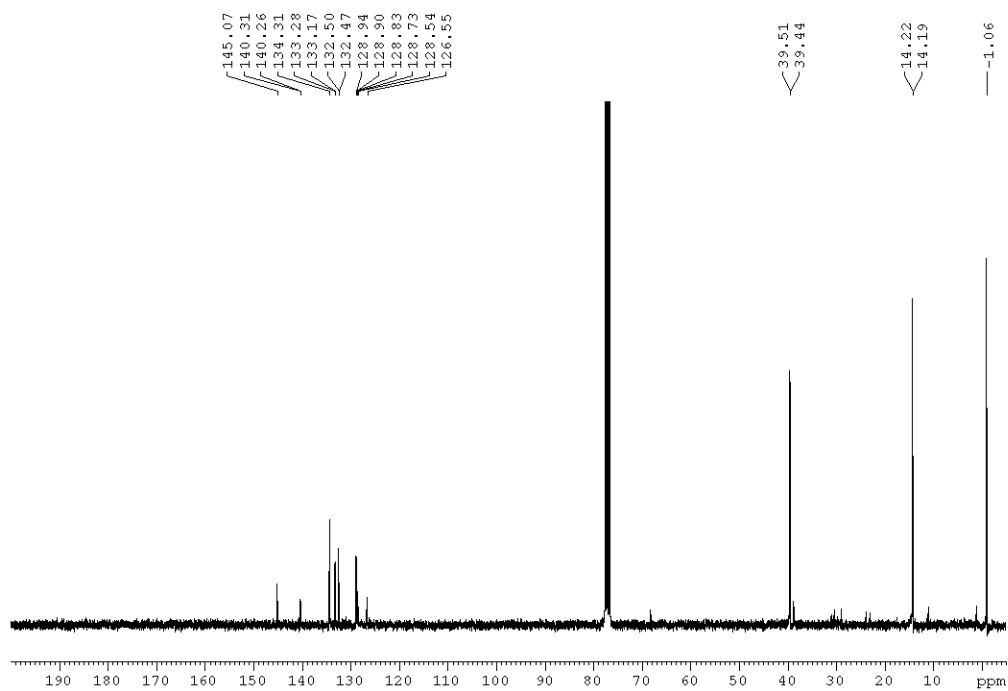


Figura A127. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175i**.

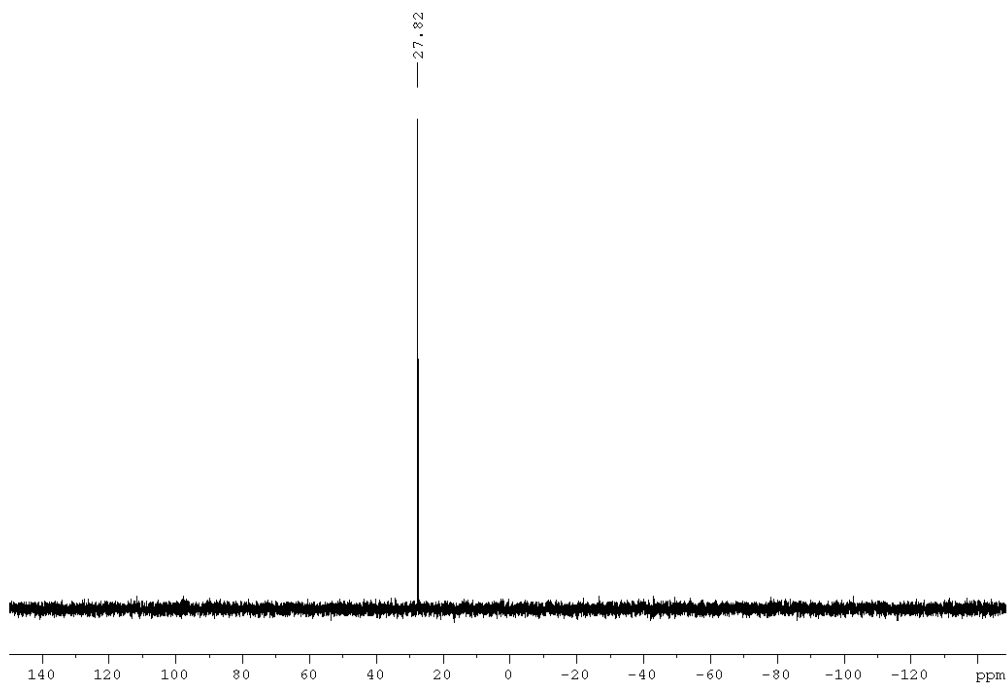


Figura A128. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175i**.

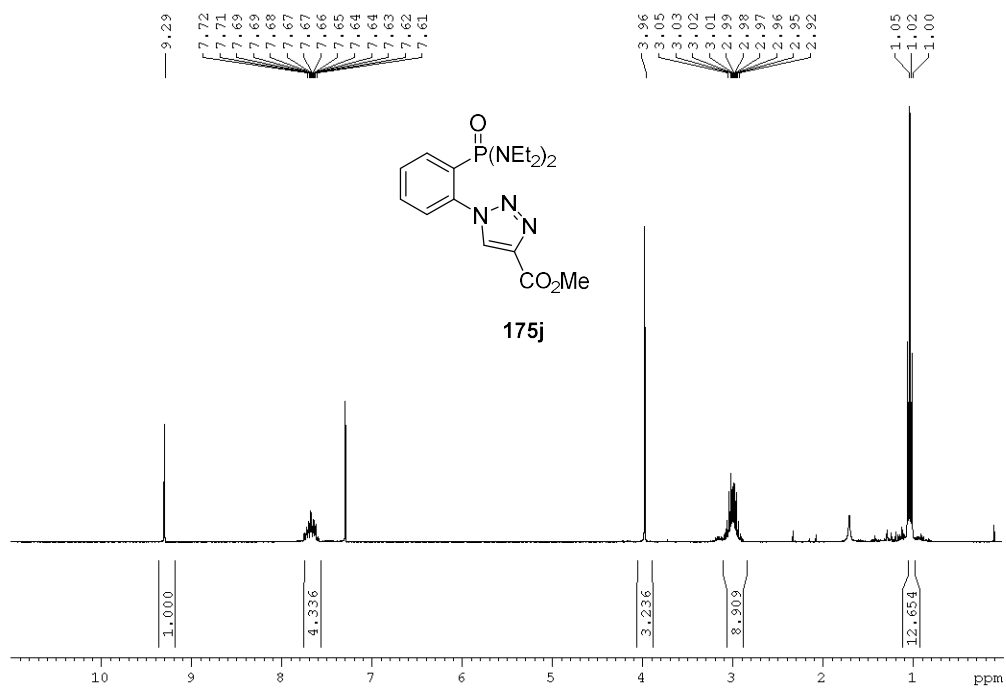


Figura A129. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175j**.

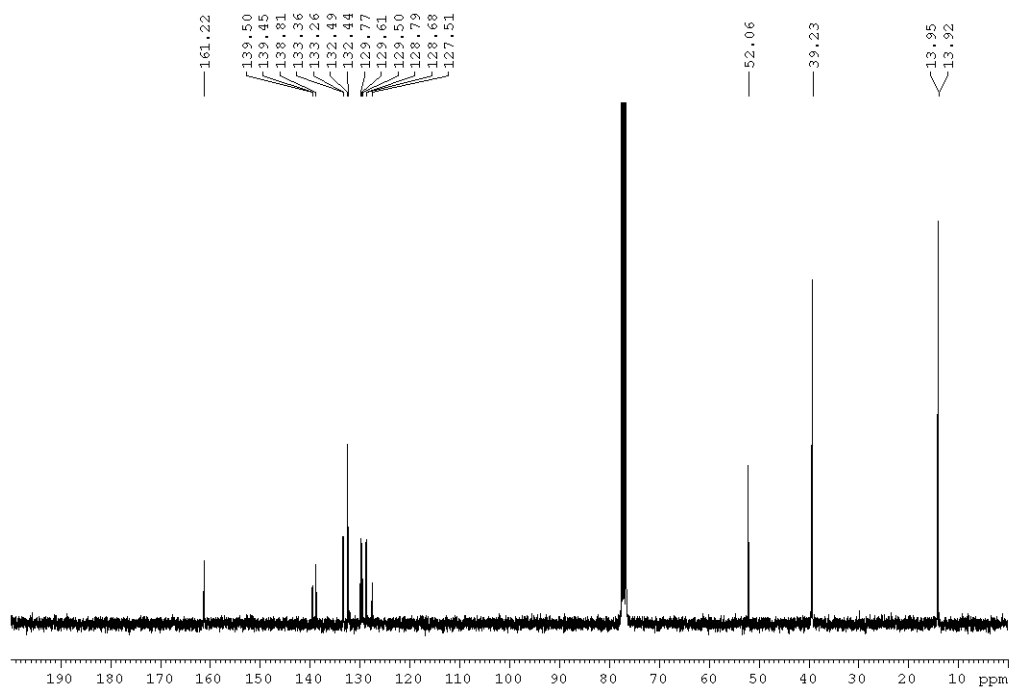


Figura A130. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **175j**.

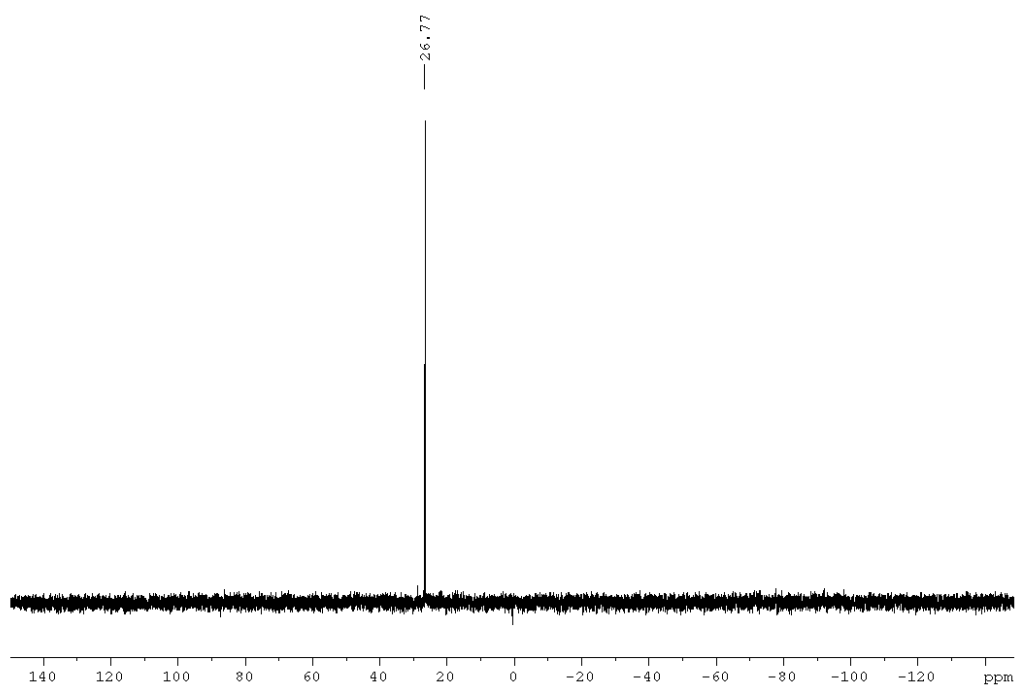


Figura A131. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175j**.

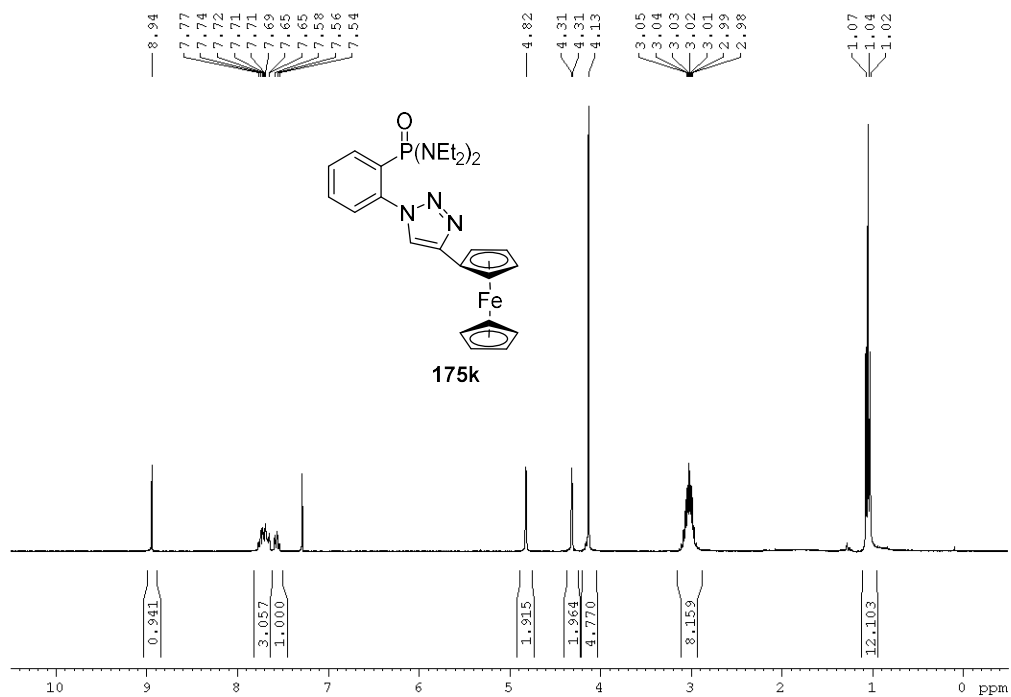


Figura A132. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **175k**.

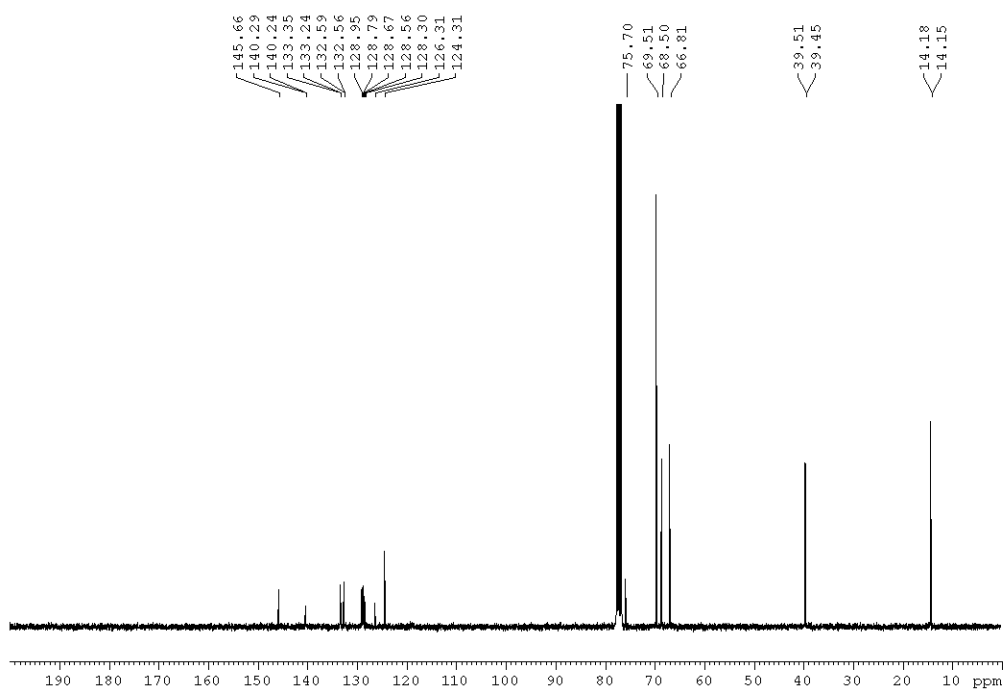


Figura A133. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **175k**.

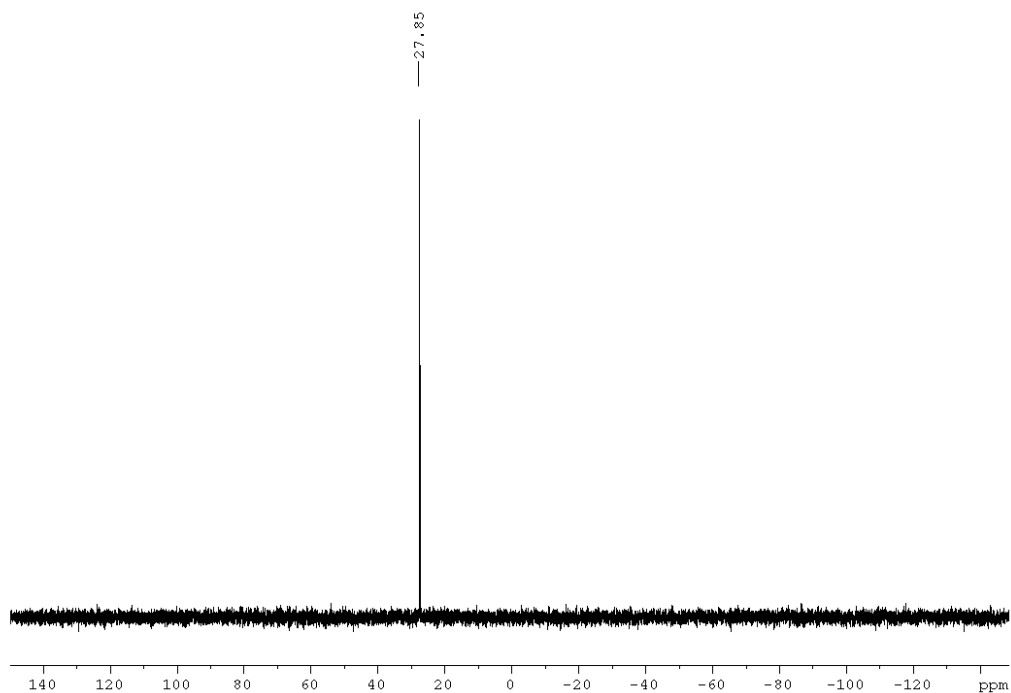


Figura A134. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **175k**.

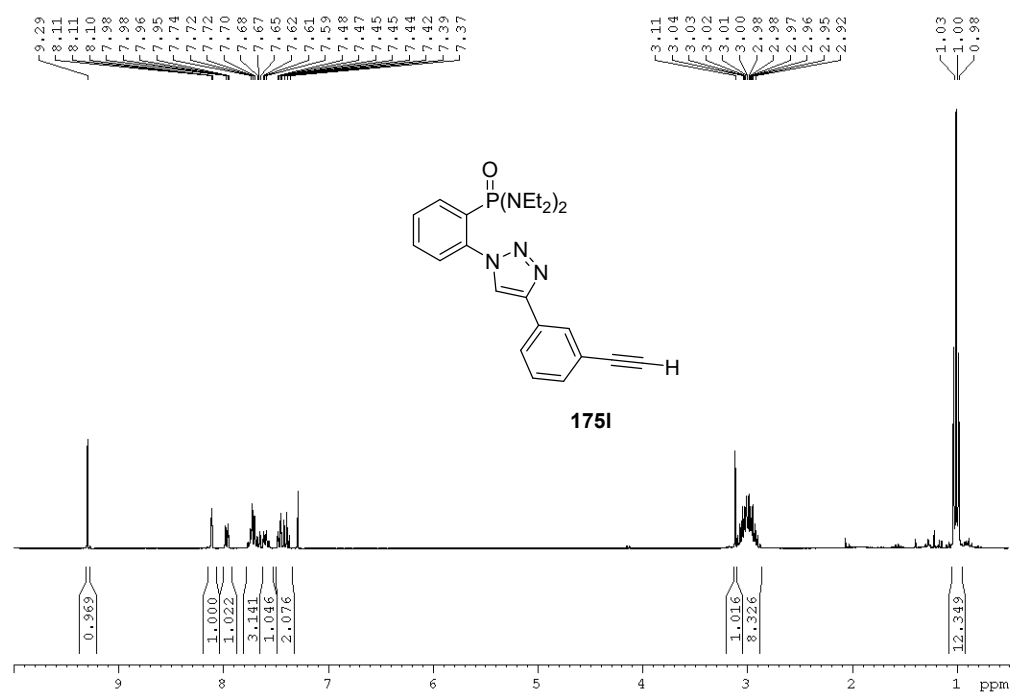


Figura A135. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **175l**.

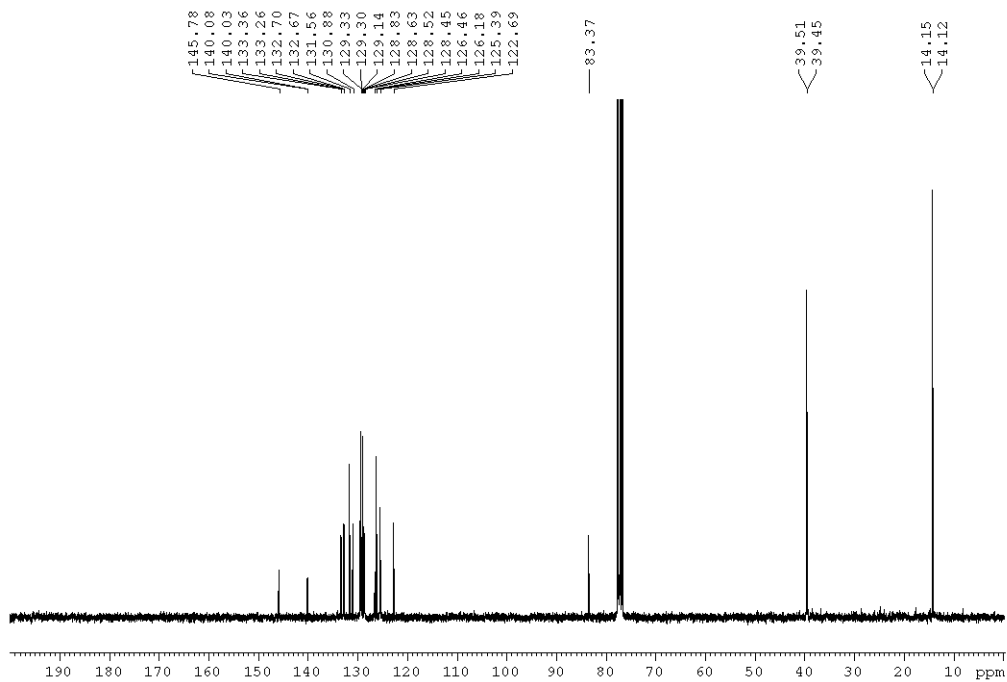


Figura A136. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de 1751.

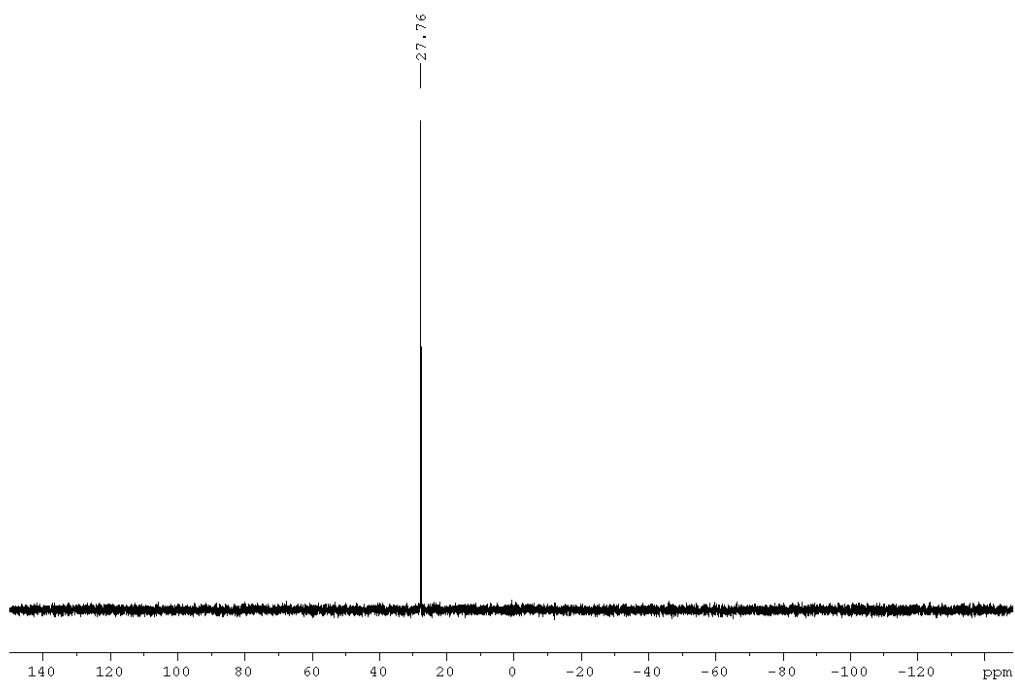


Figura A137. Espectro RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 121.50 MHz) de 1751.

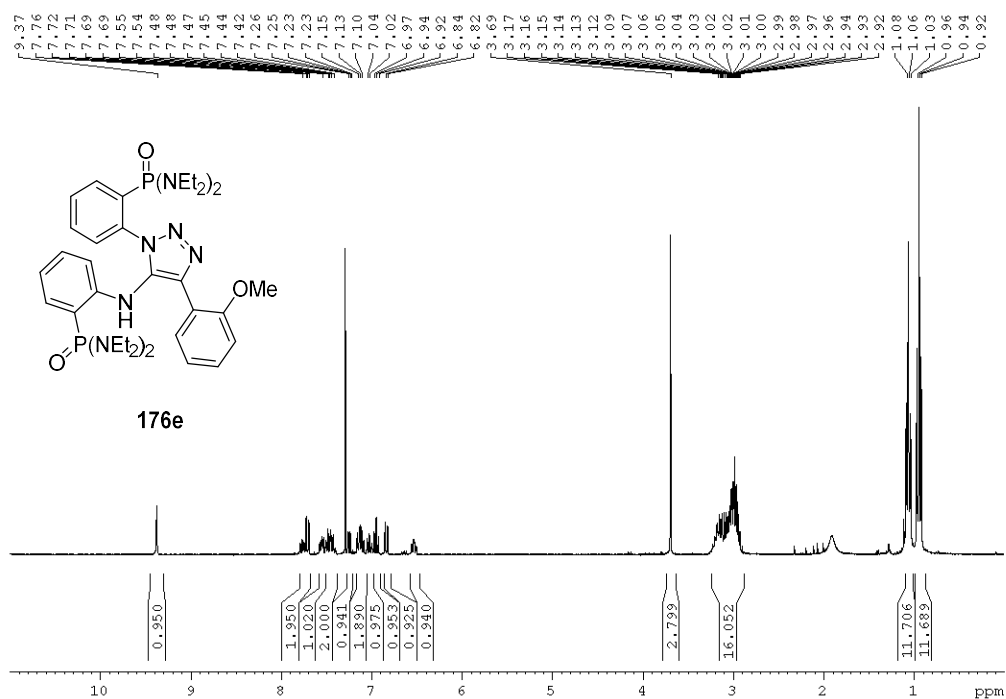


Figura A138. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 176e.

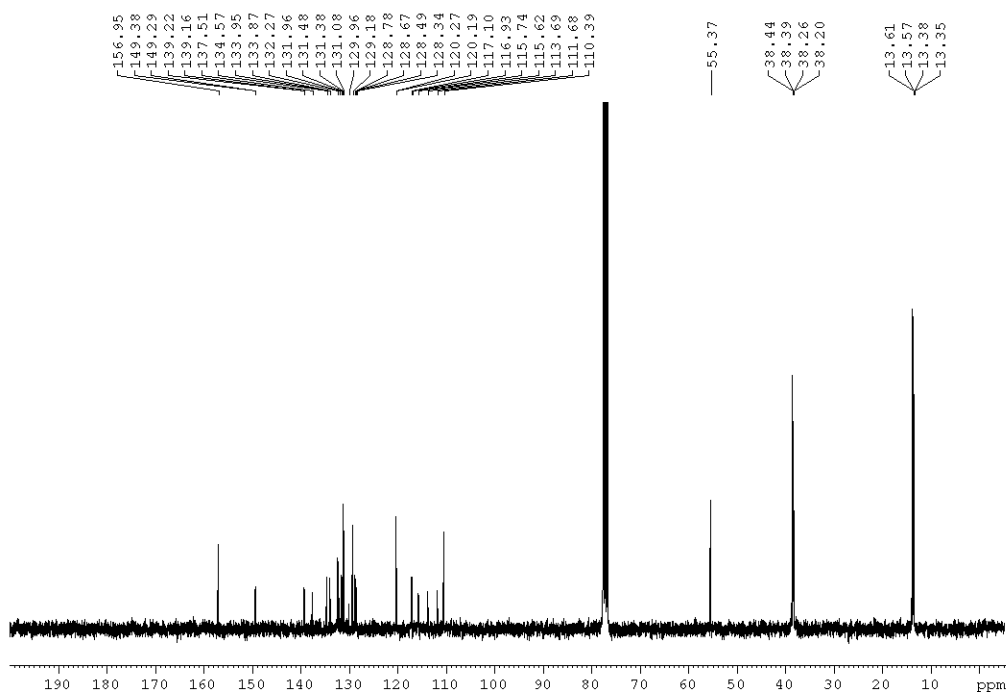


Figura A139. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 176e.



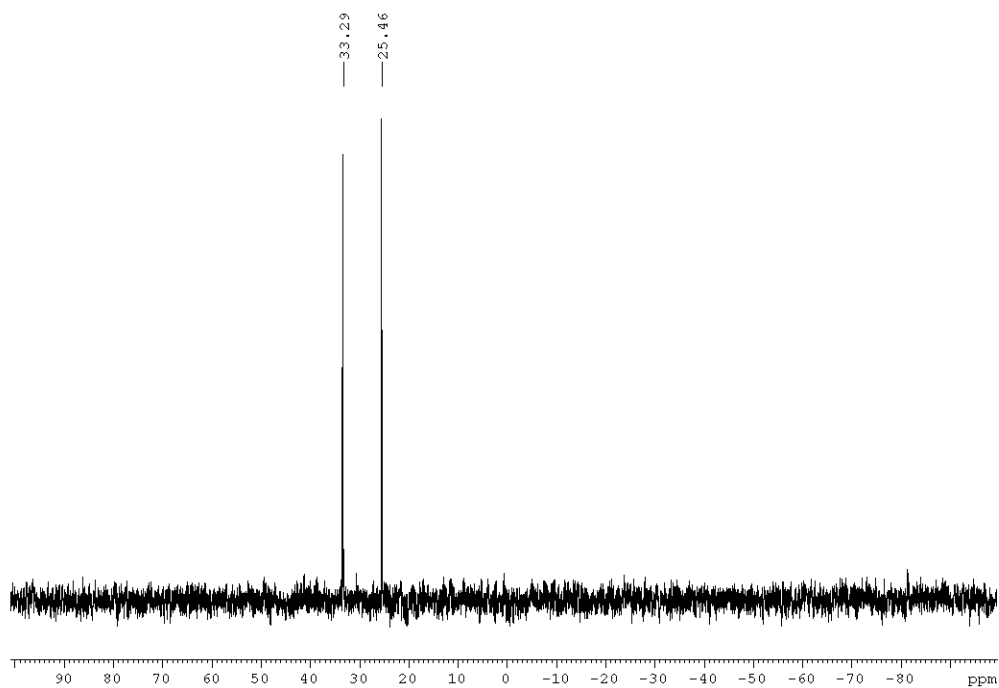


Figura A140. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 176.

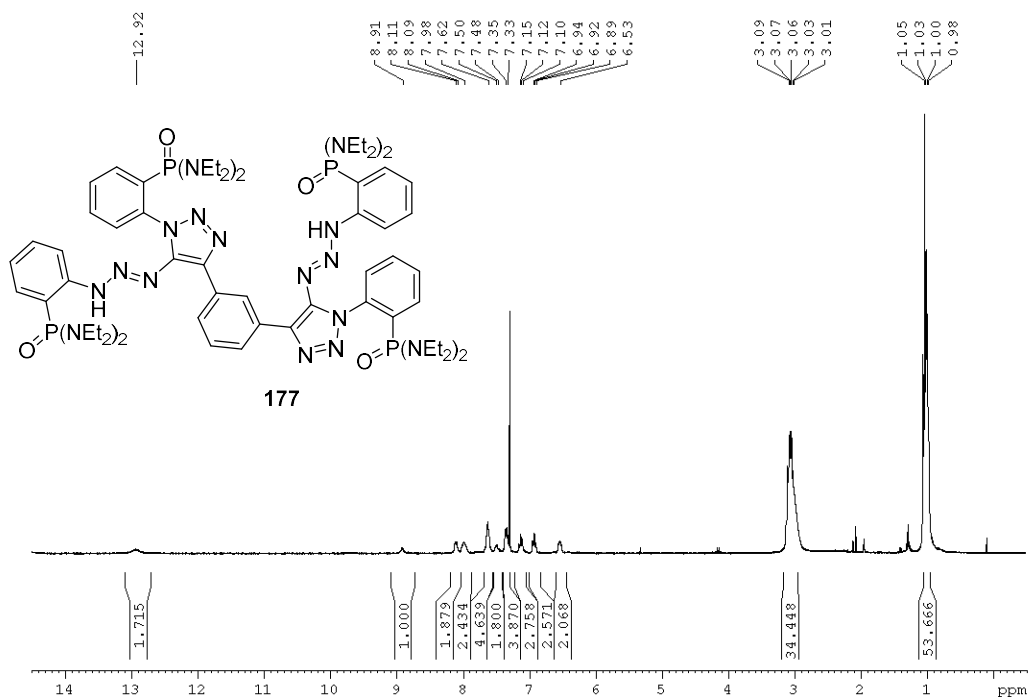


Figura A141. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 177.

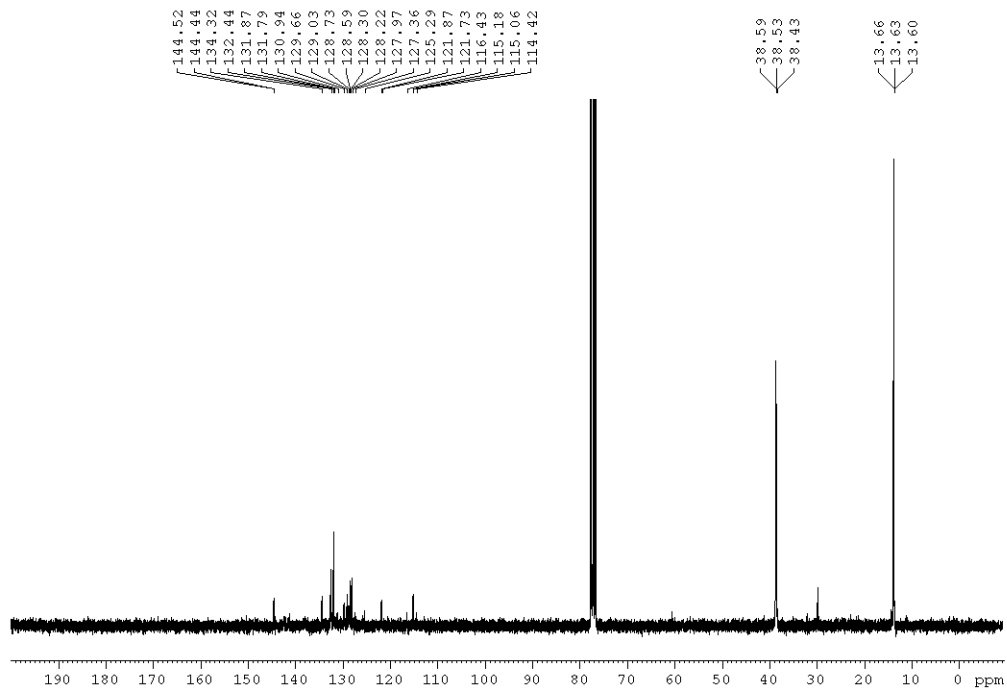


Figura A142. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 177.

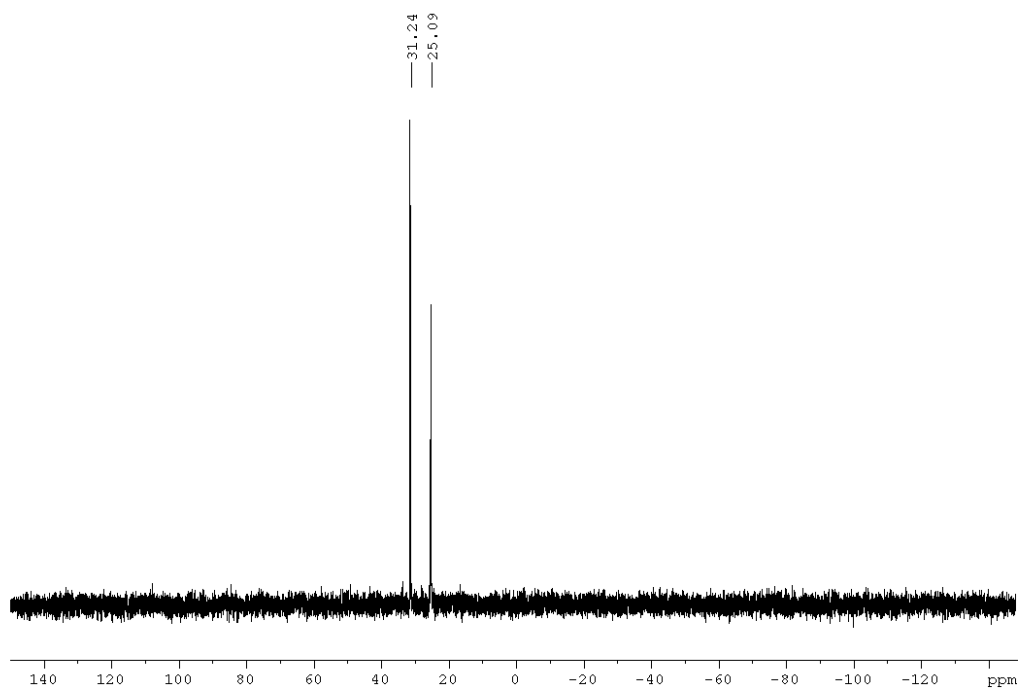


Figura A143. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 177.

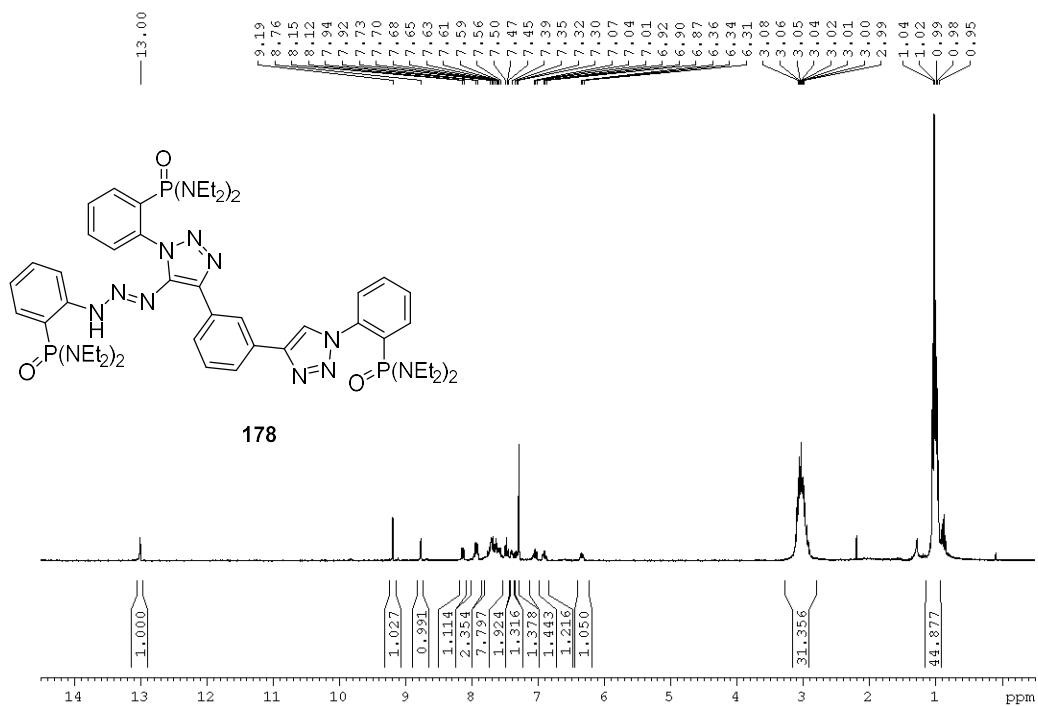


Figura A144. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 178.

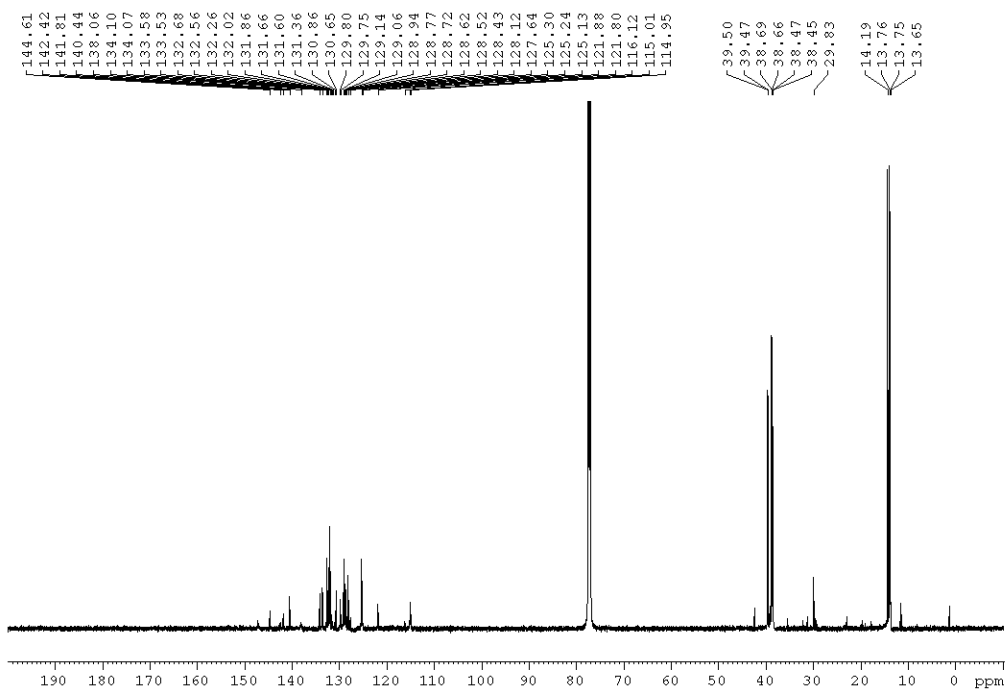


Figura A145. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 178.

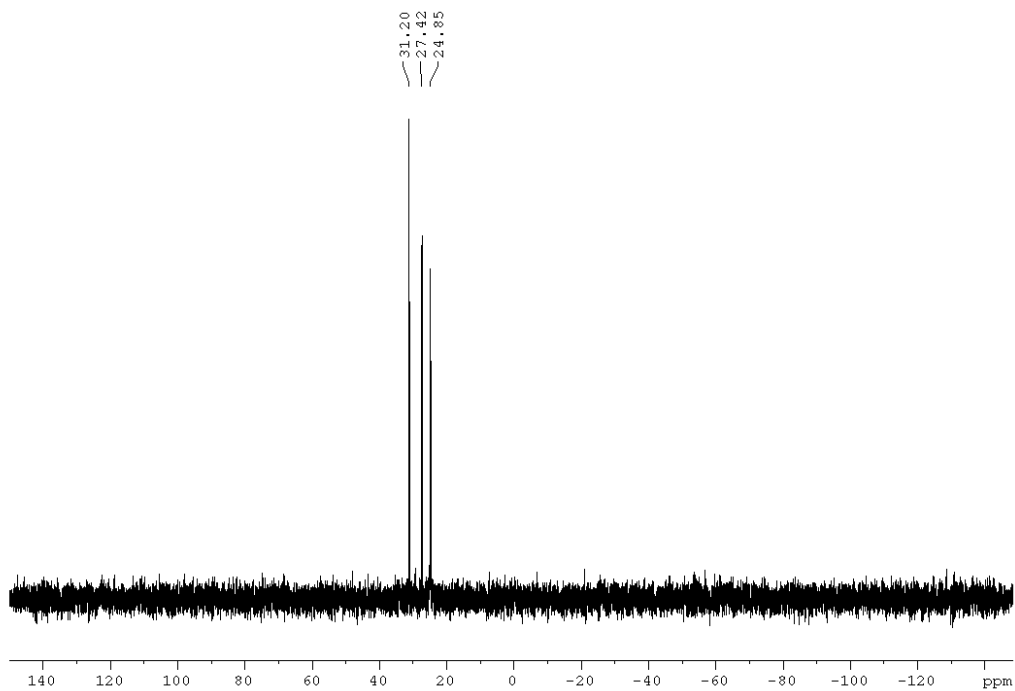


Figura A146. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **178**.

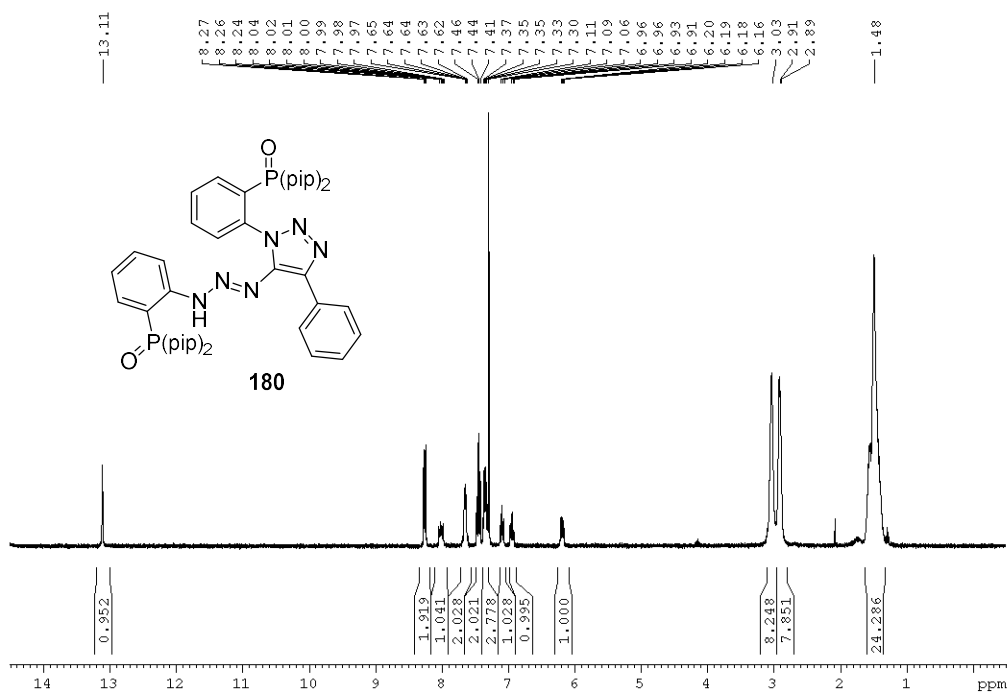


Figura A147. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **180**.

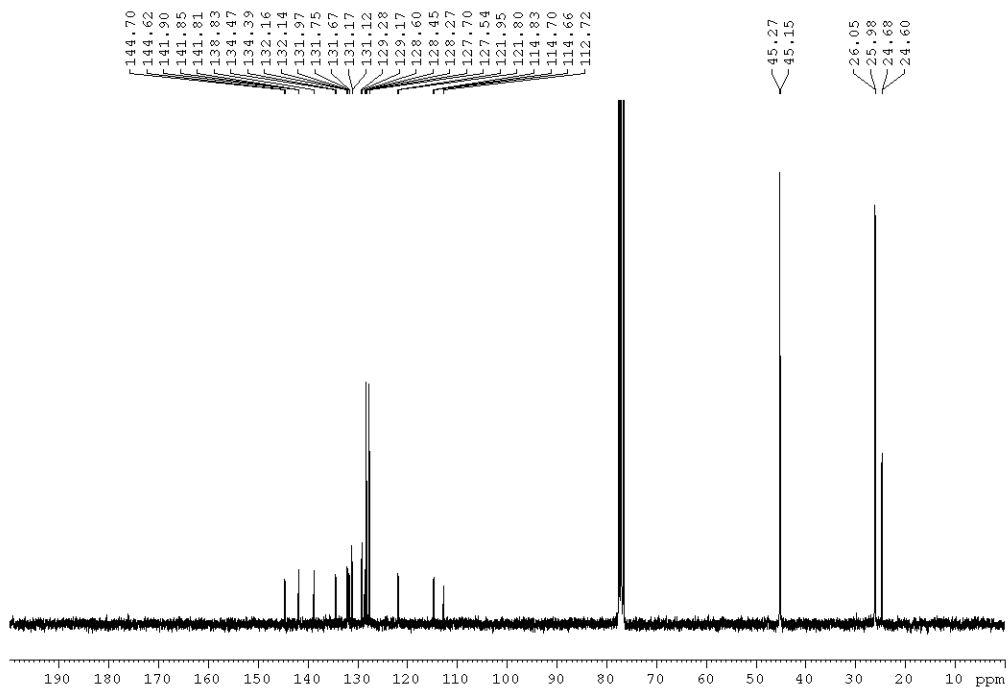


Figura A148. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **180**.

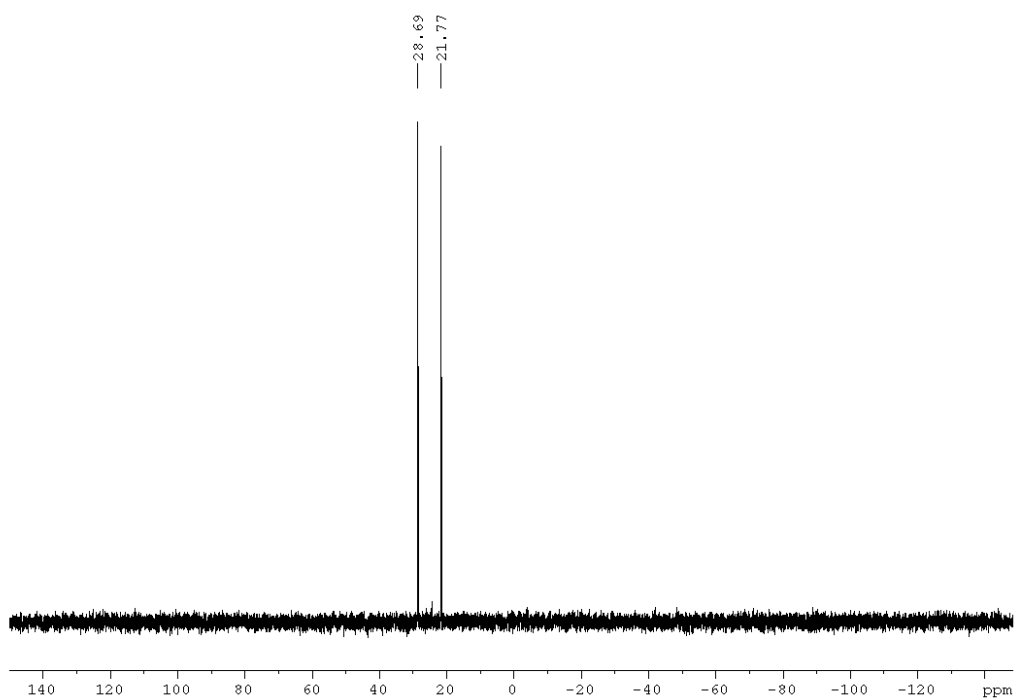


Figura A149. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **180**.

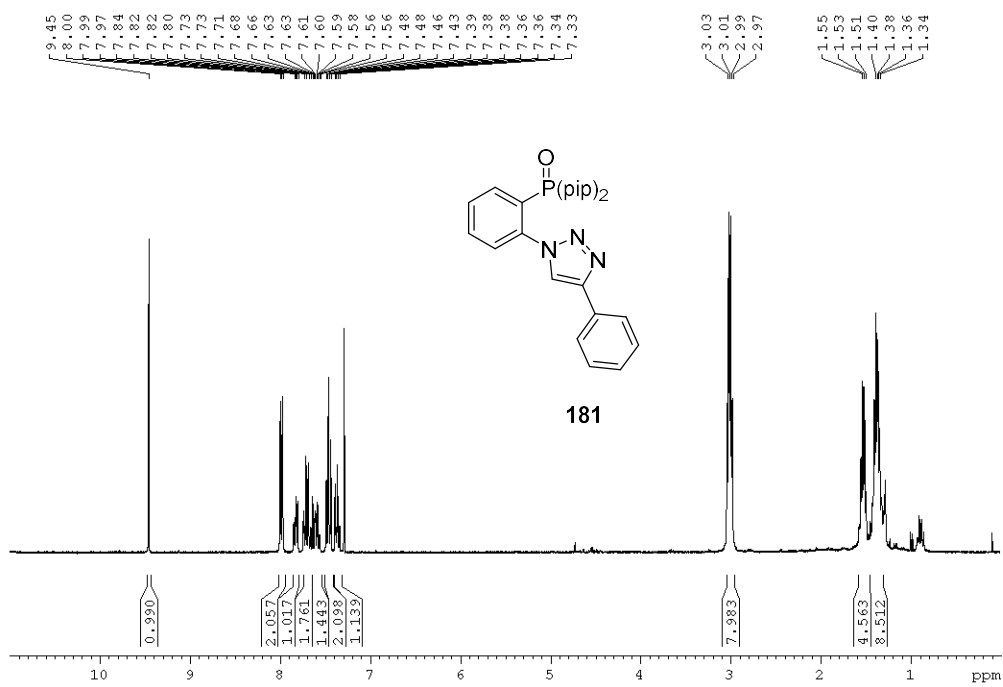


Figura A150. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **181**.

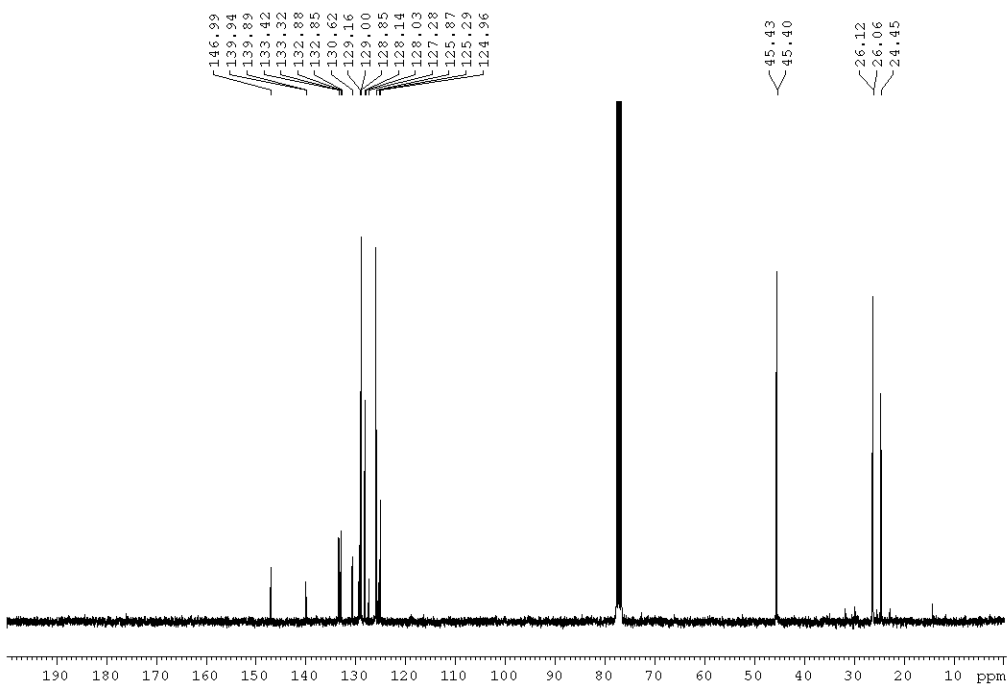


Figura A151. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **181**.

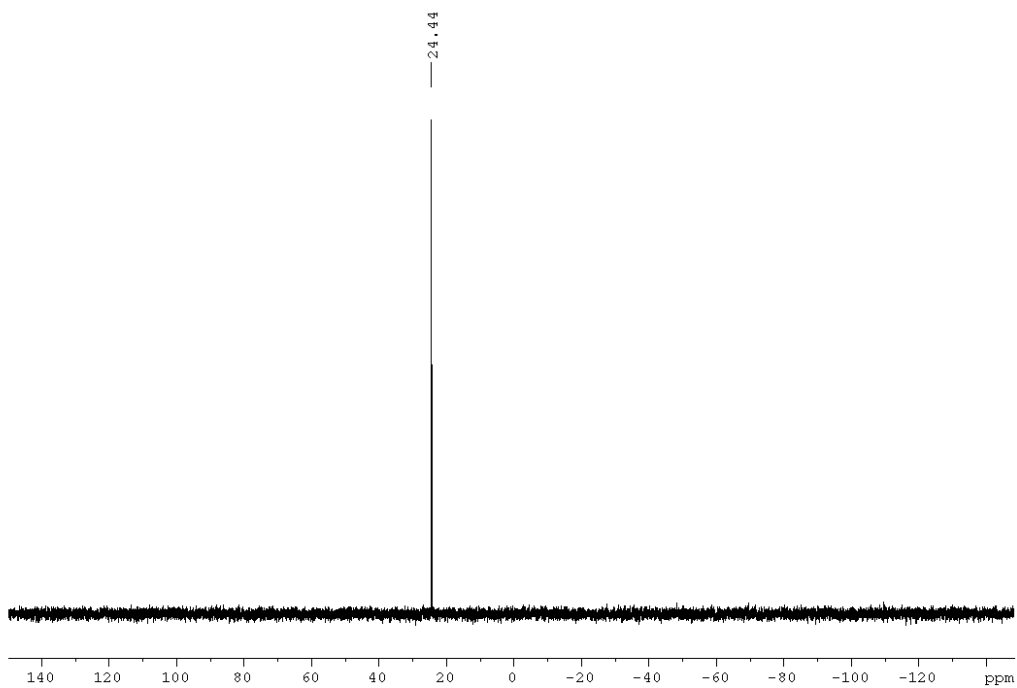


Figura A152. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **181**.

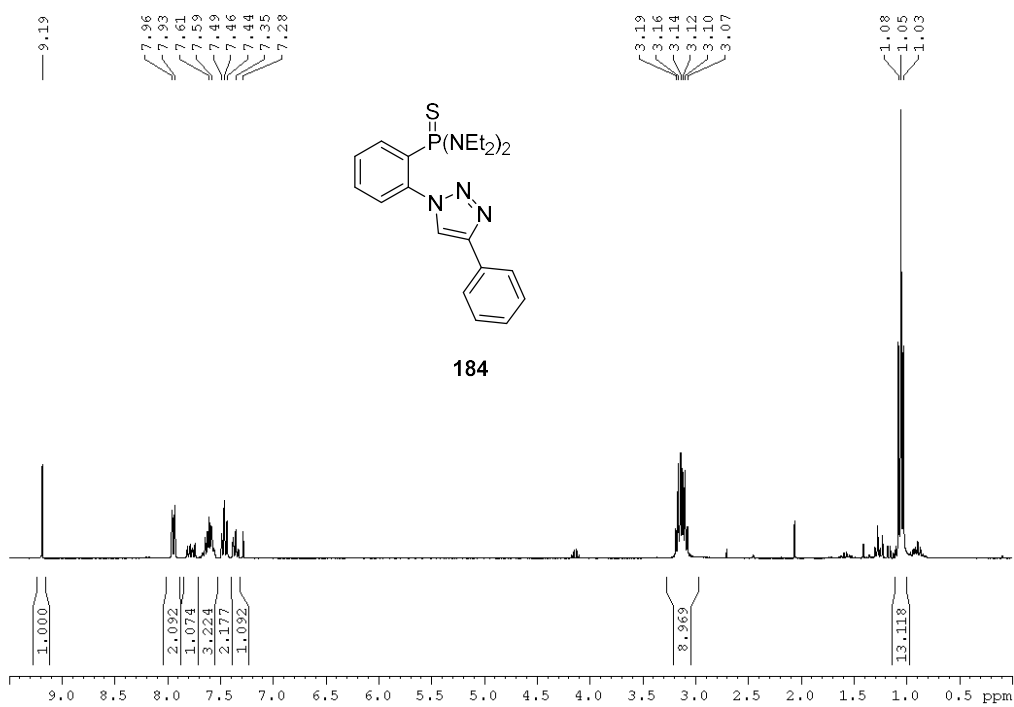


Figura A153. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **184**.

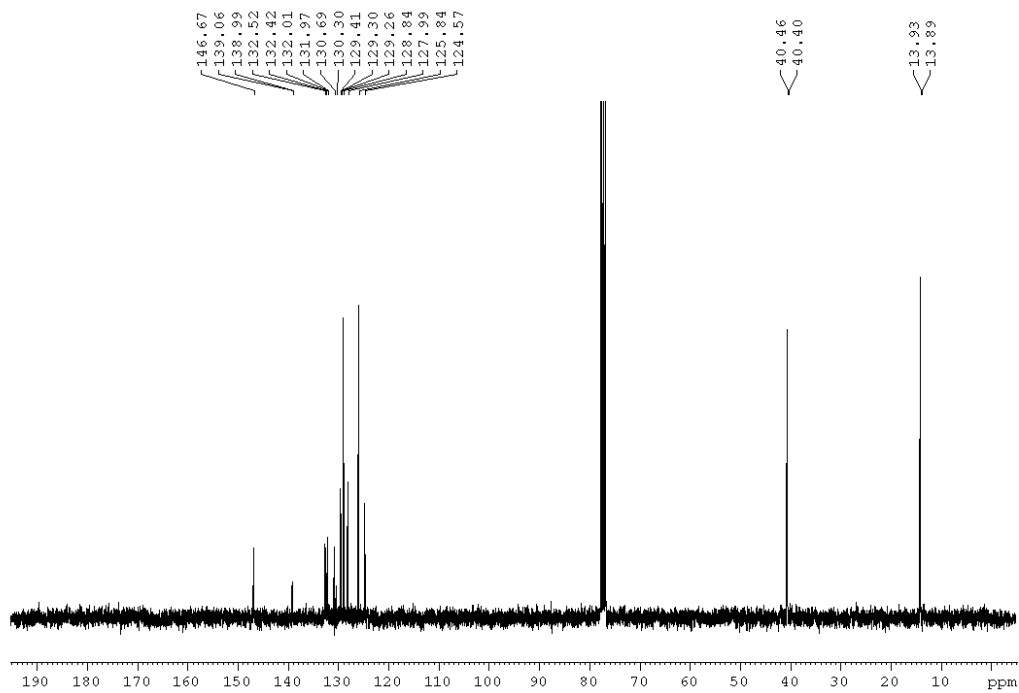


Figura A154. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **184**.

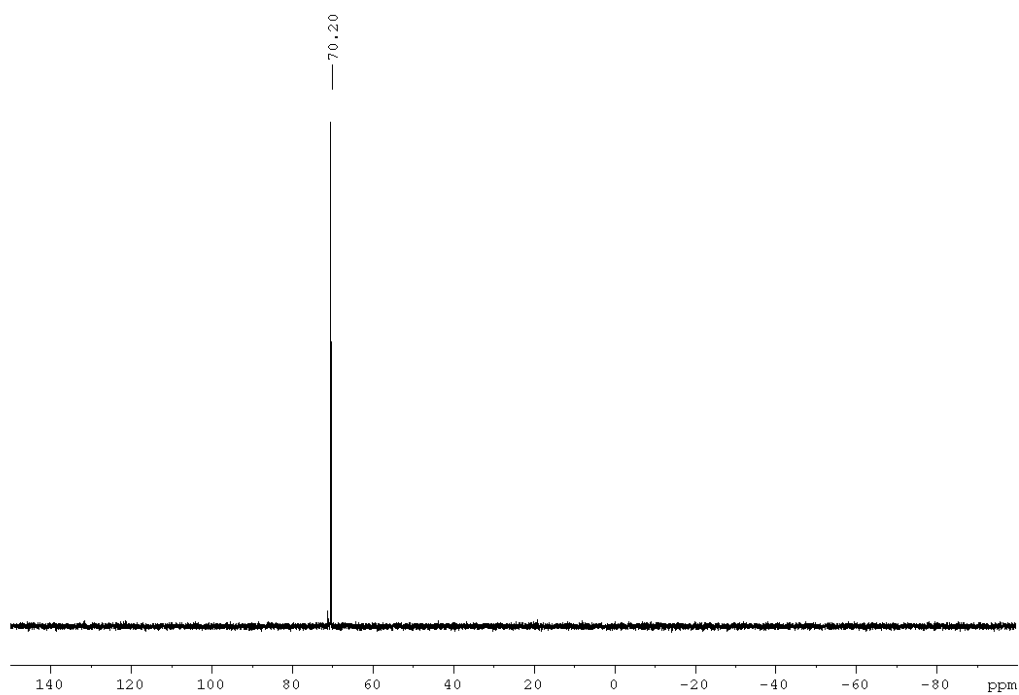


Figura A155. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **184**.



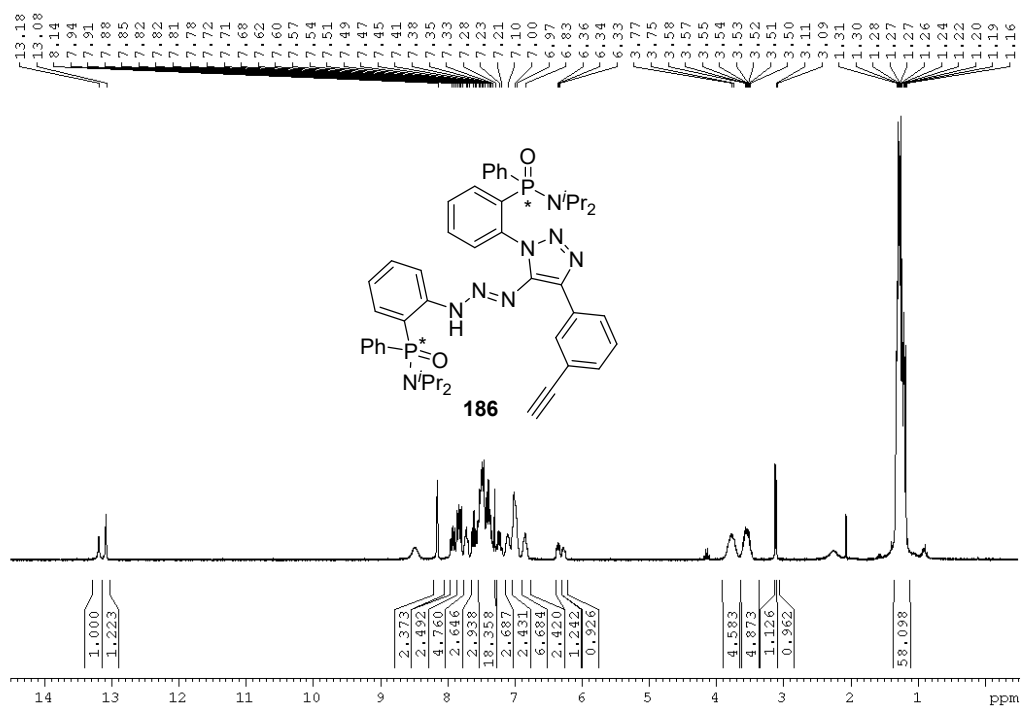


Figura A156. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **186**.

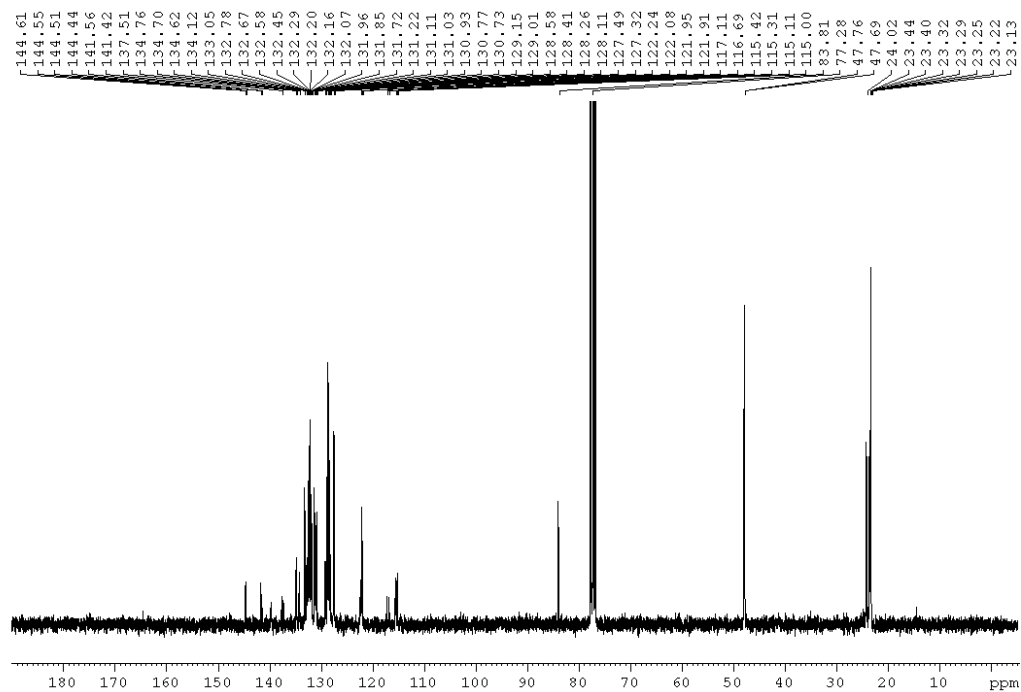


Figura A157. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **186**.

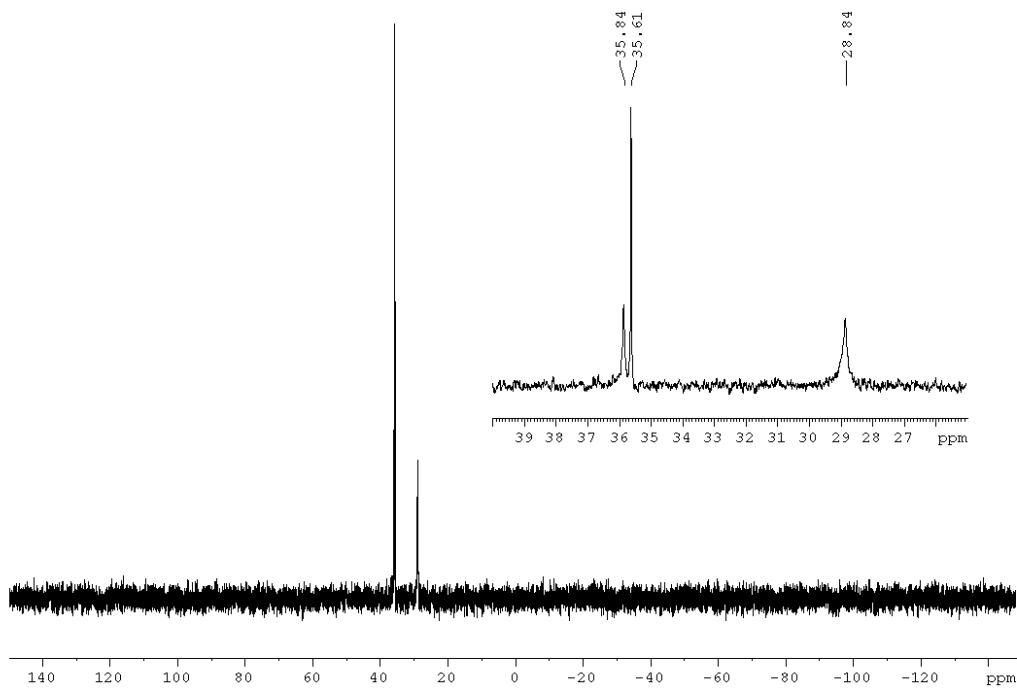


Figura A158. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 186.

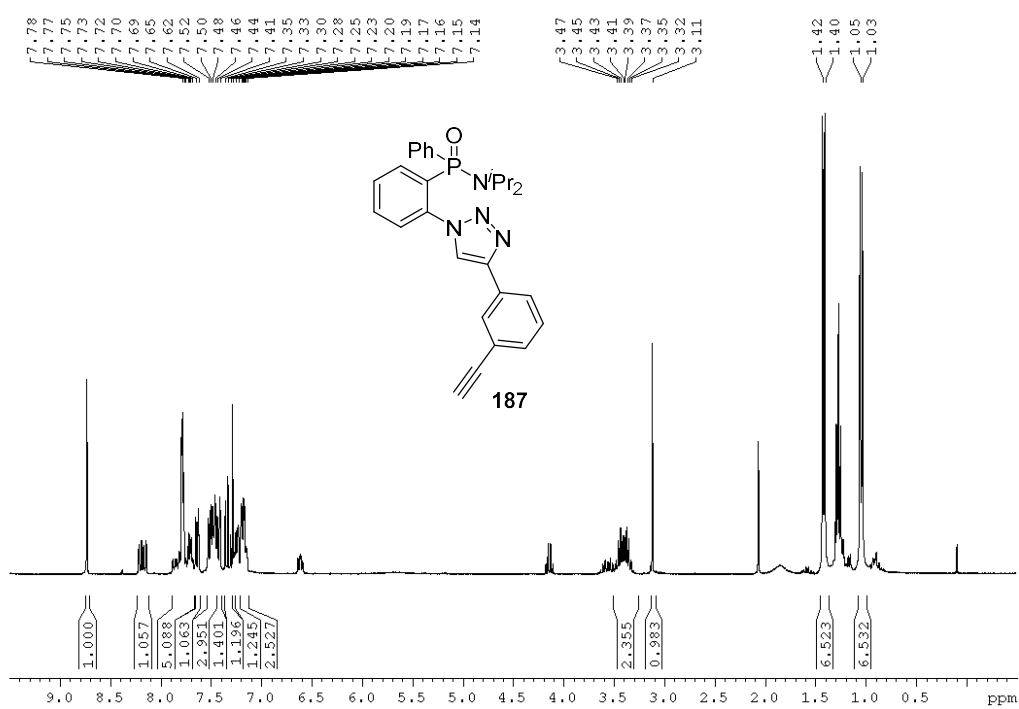


Figura A159. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 187.

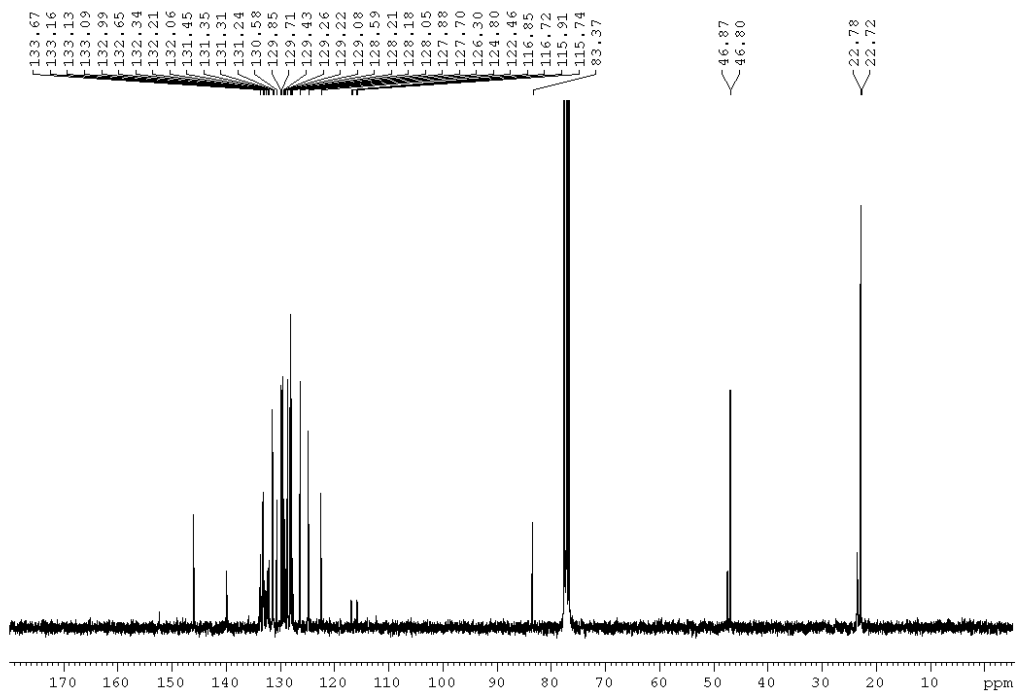


Figura A160. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **187**.

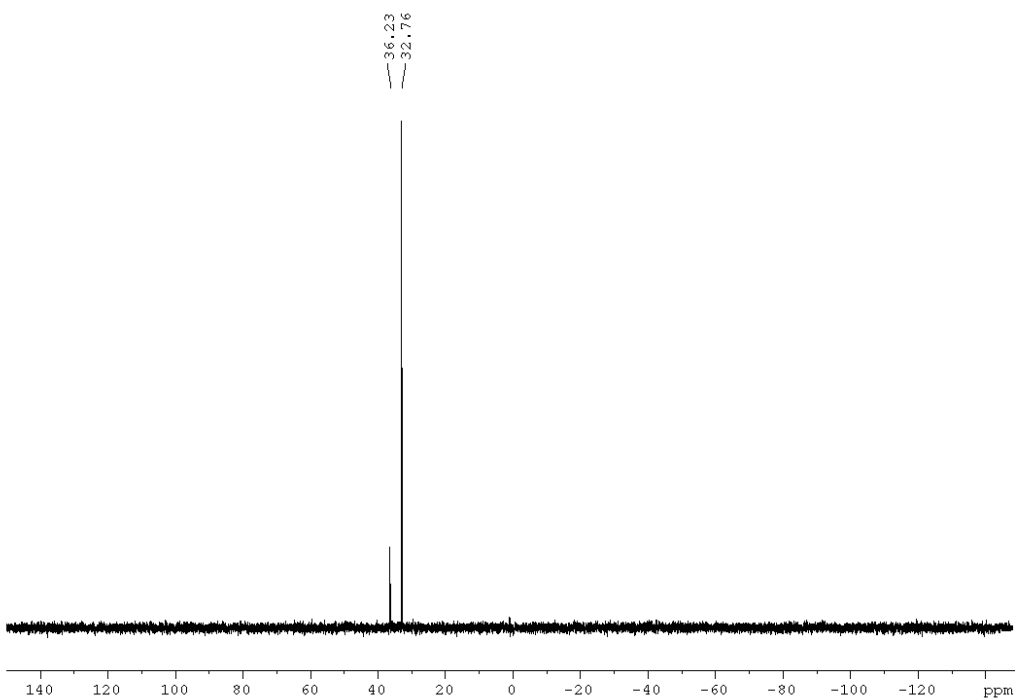


Figura A161. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **187**.

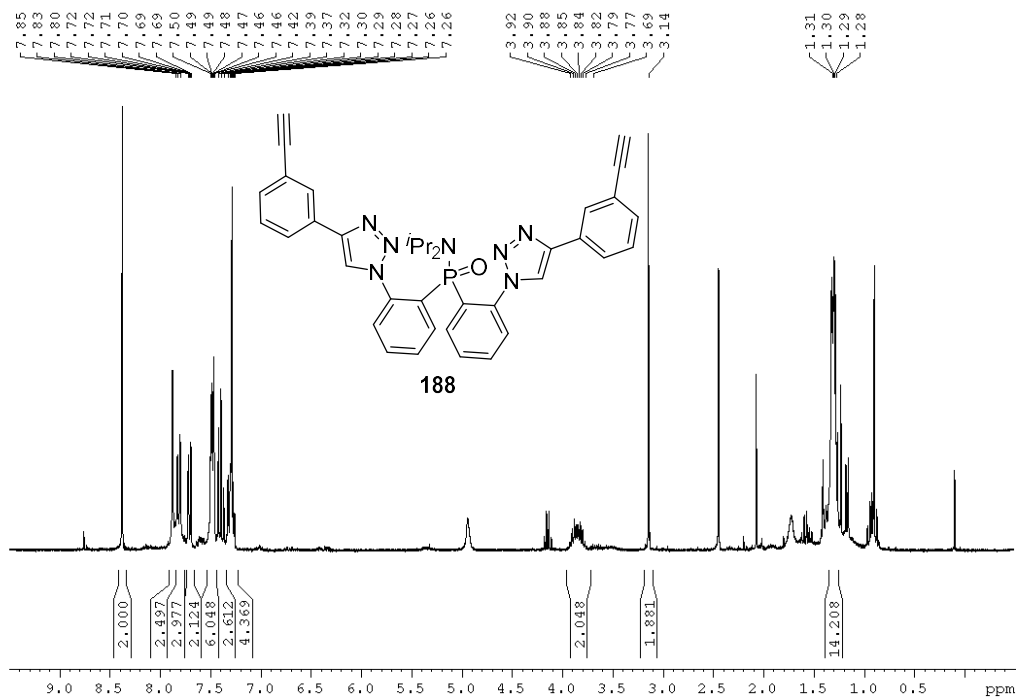


Figura A162. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **188**.

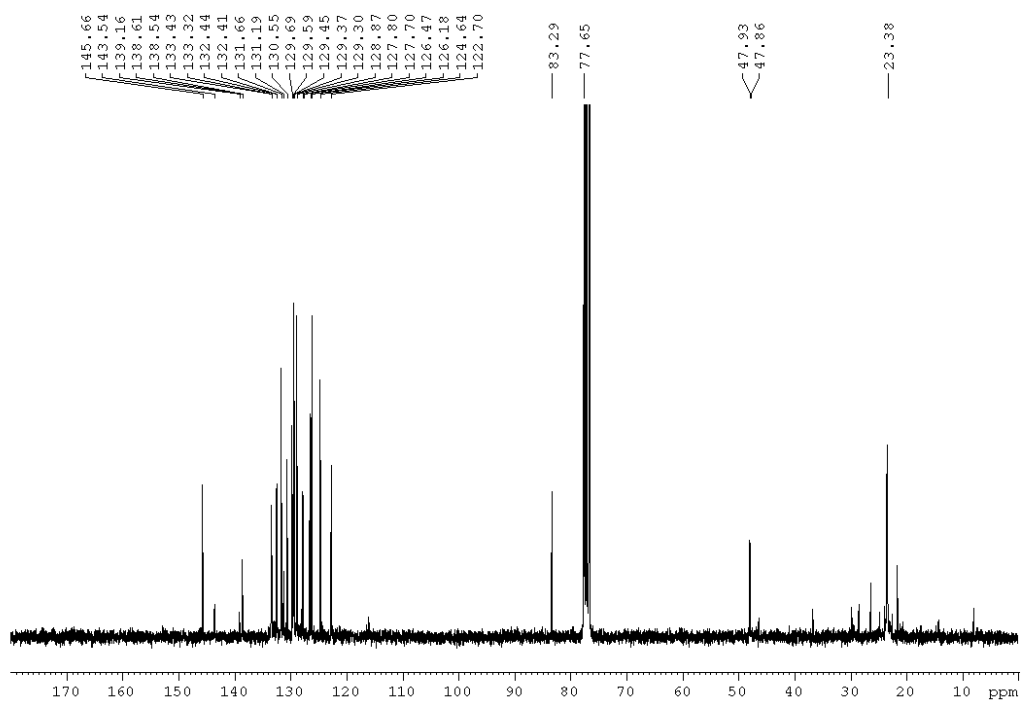


Figura A163. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **188**.

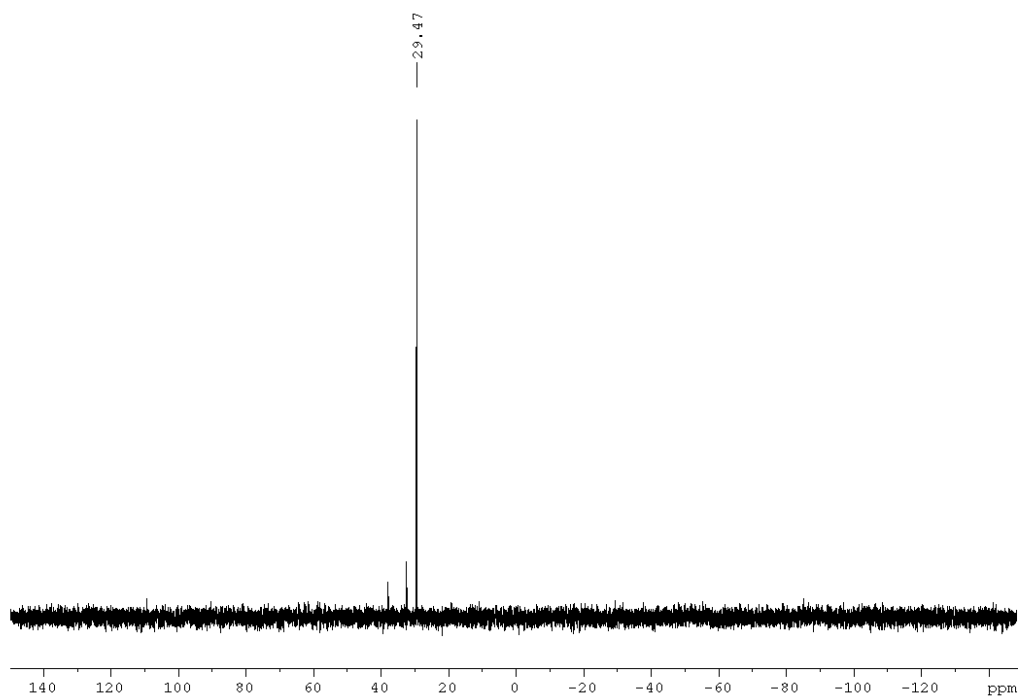


Figura A164. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 188.

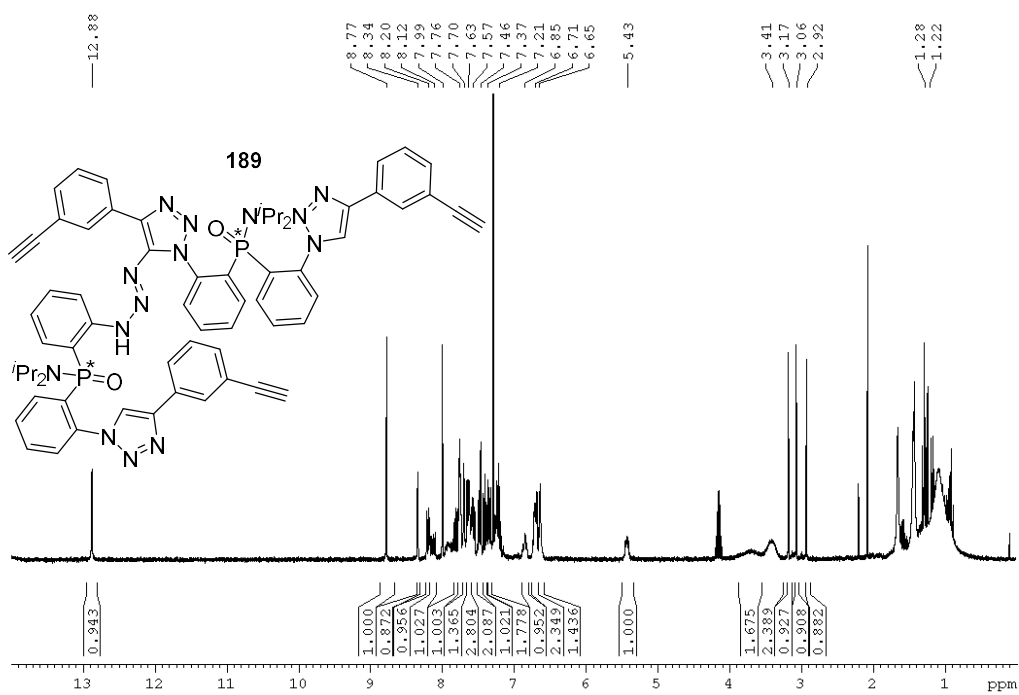


Figura A165. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 189.

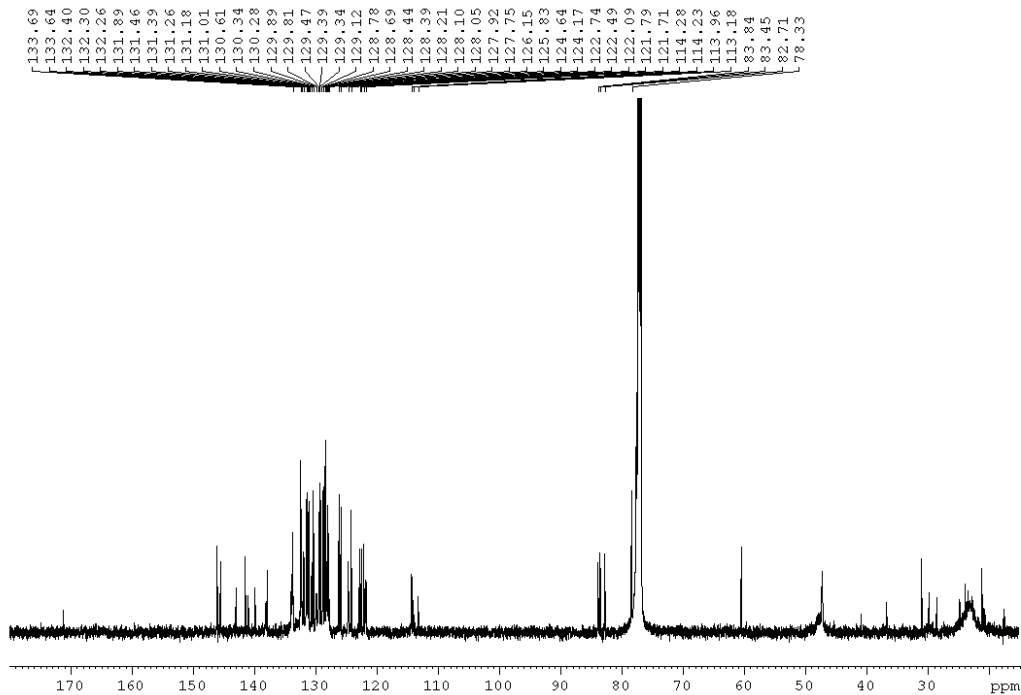


Figura A166. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150.91 MHz) de **189**.

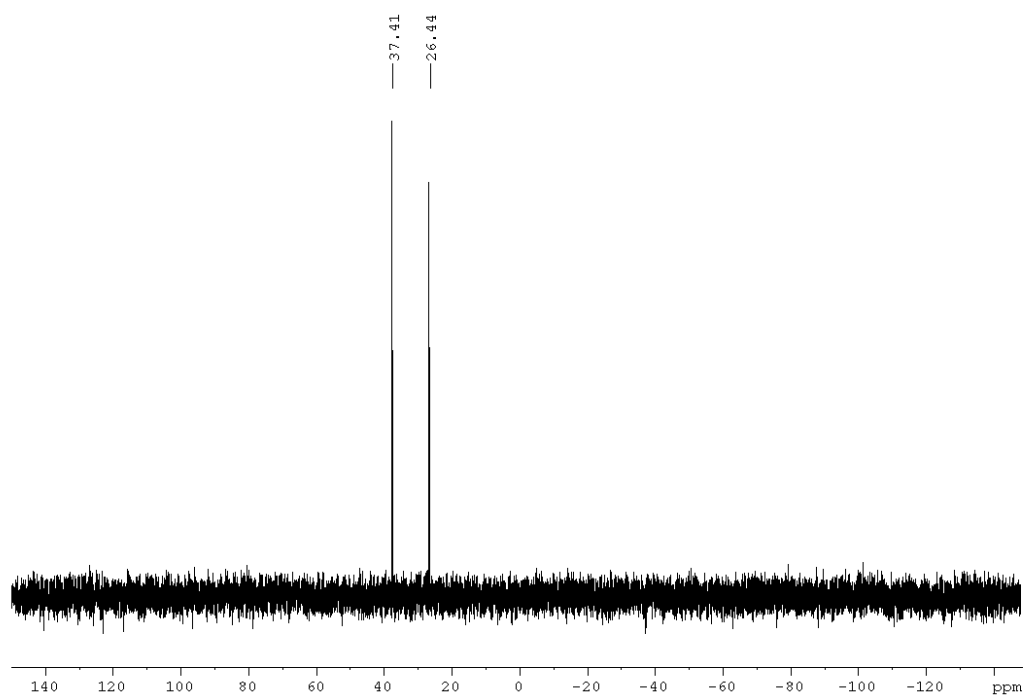


Figura A167. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **189**.

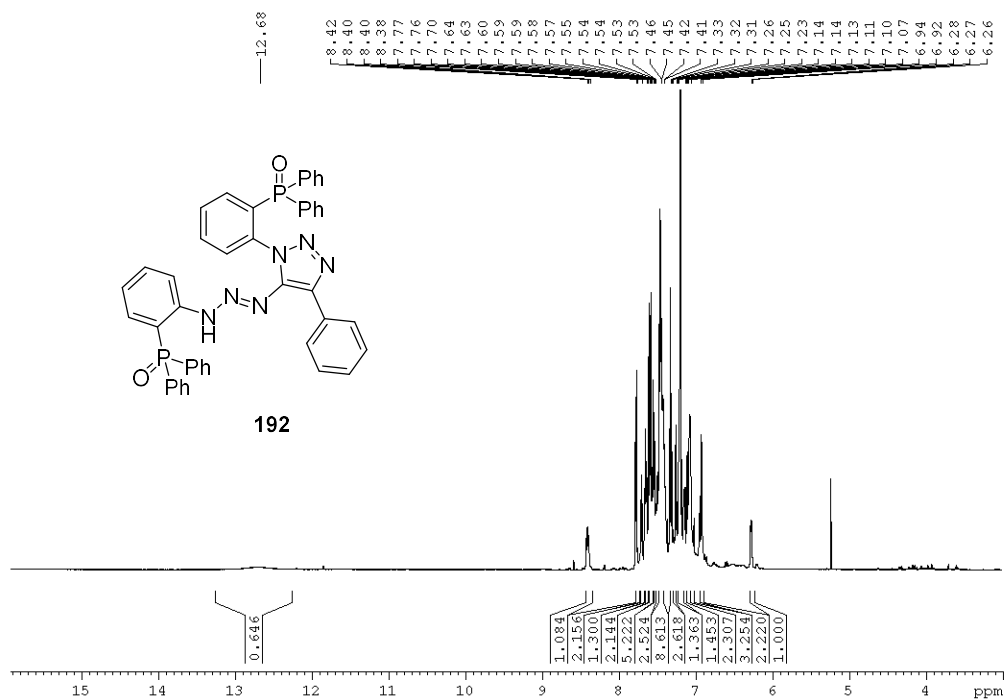


Figura A168. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600.13 MHz) de 192.

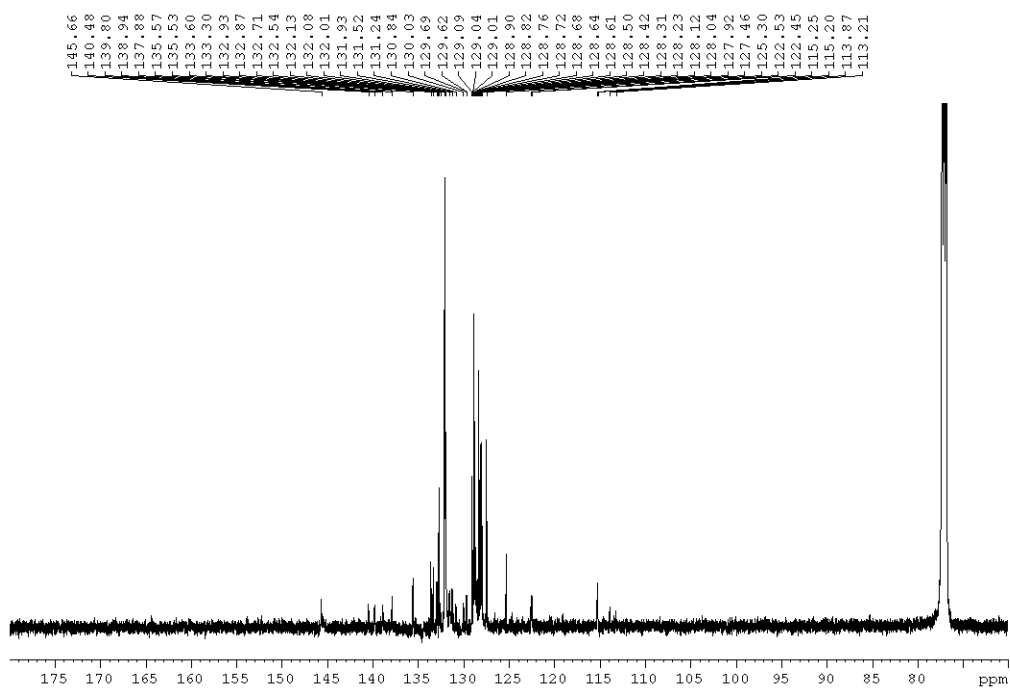


Figura A169. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150.91 MHz) de 192.

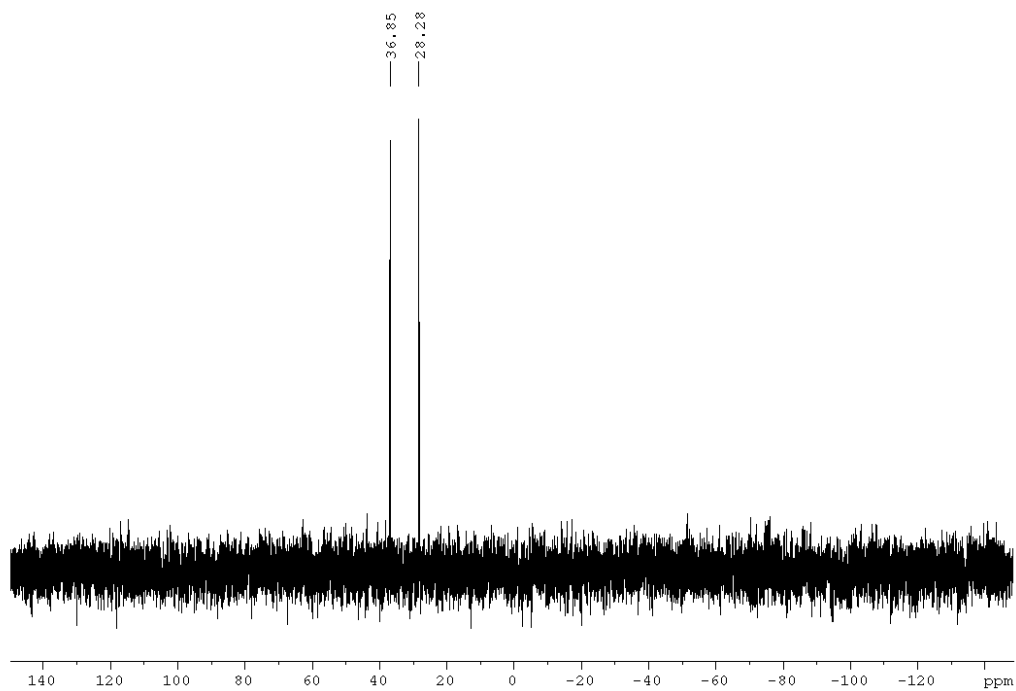


Figura A170. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 192.

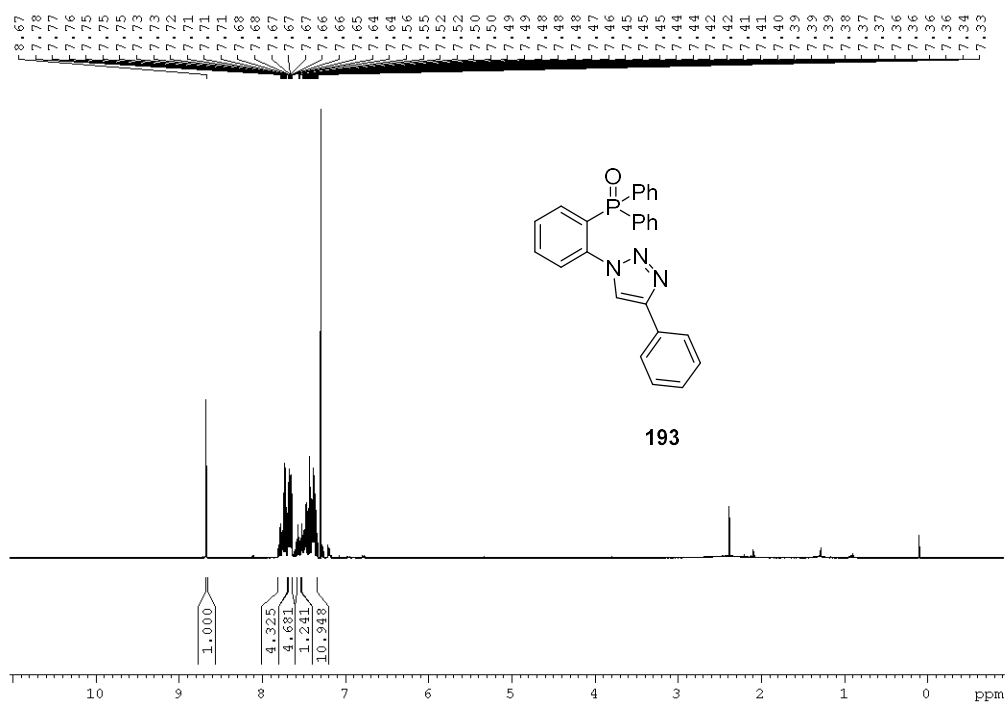


Figura A171. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600.13 MHz) de 193.



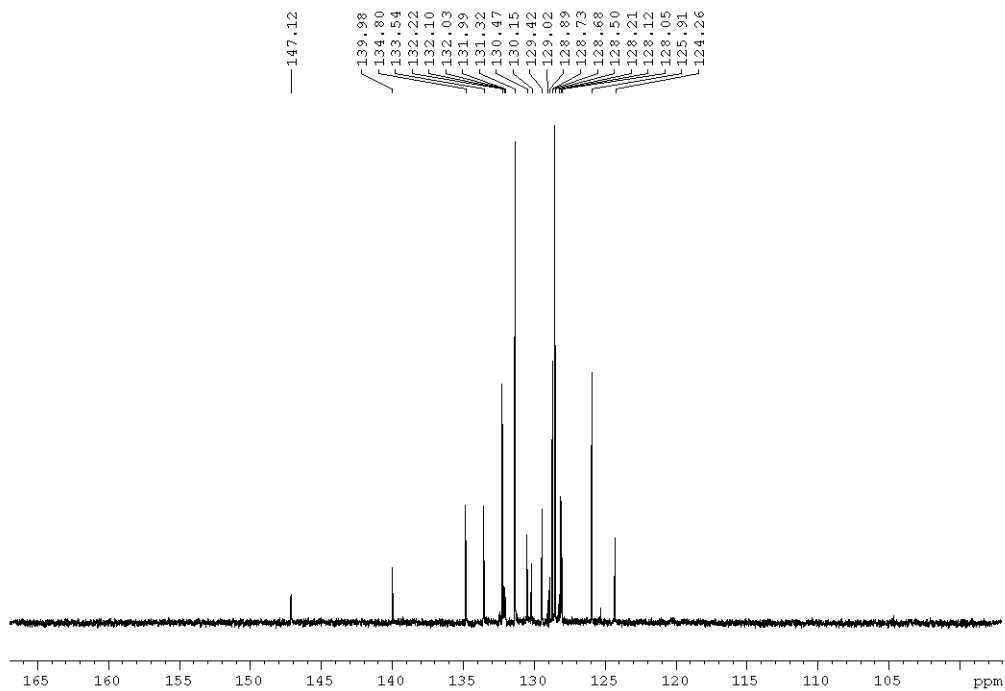


Figura A172. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150.91 MHz) de **193**.

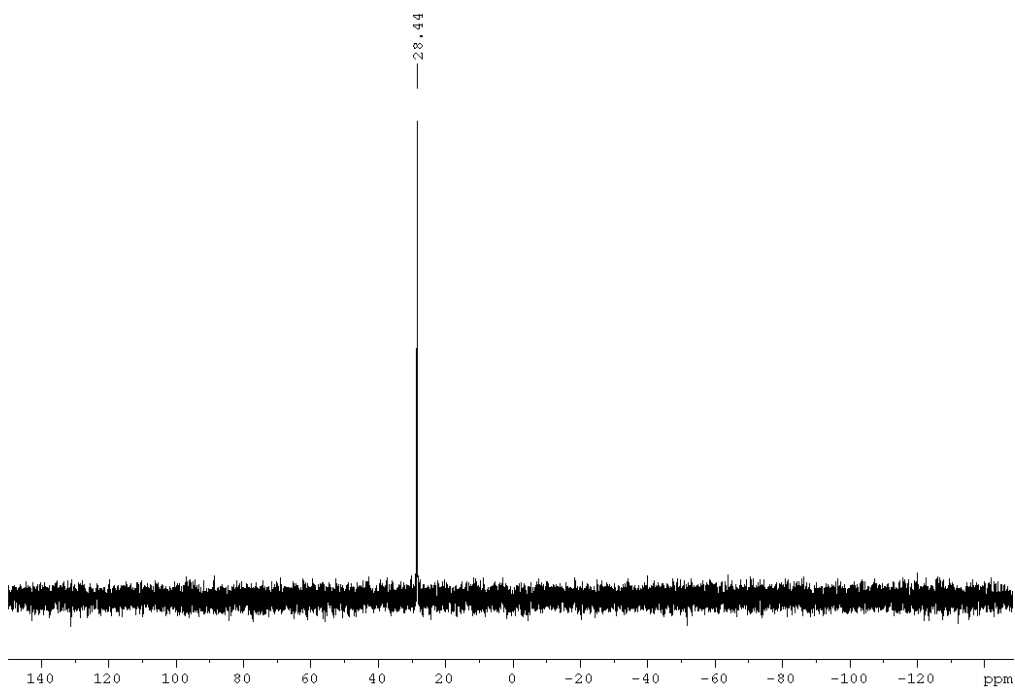


Figura A173. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **193**.

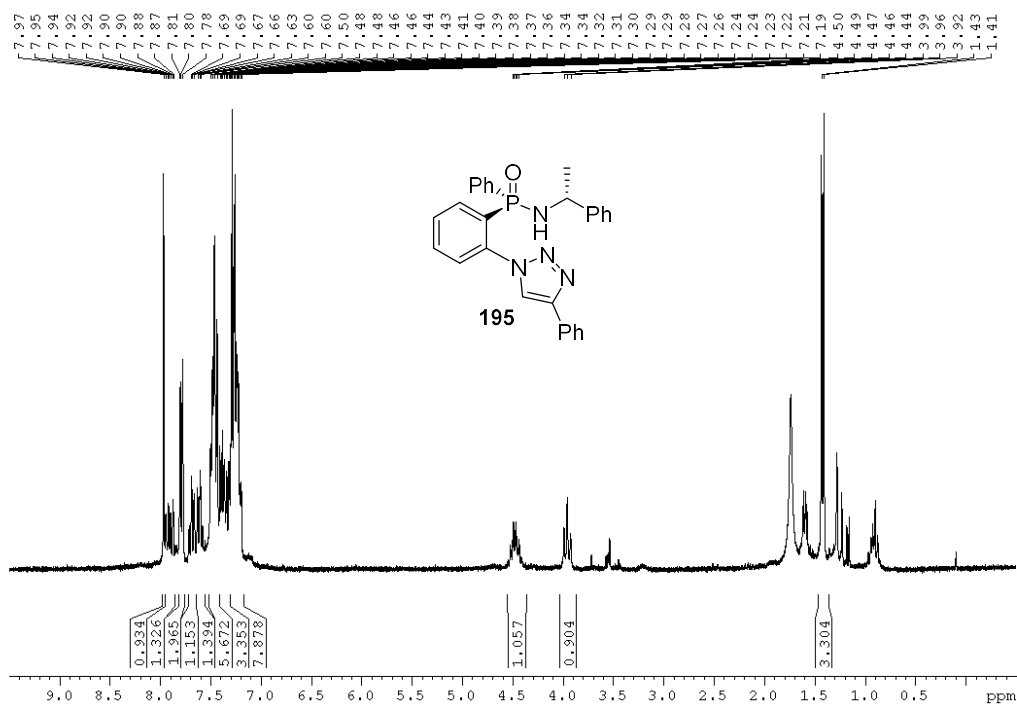


Figura A174. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **195**.

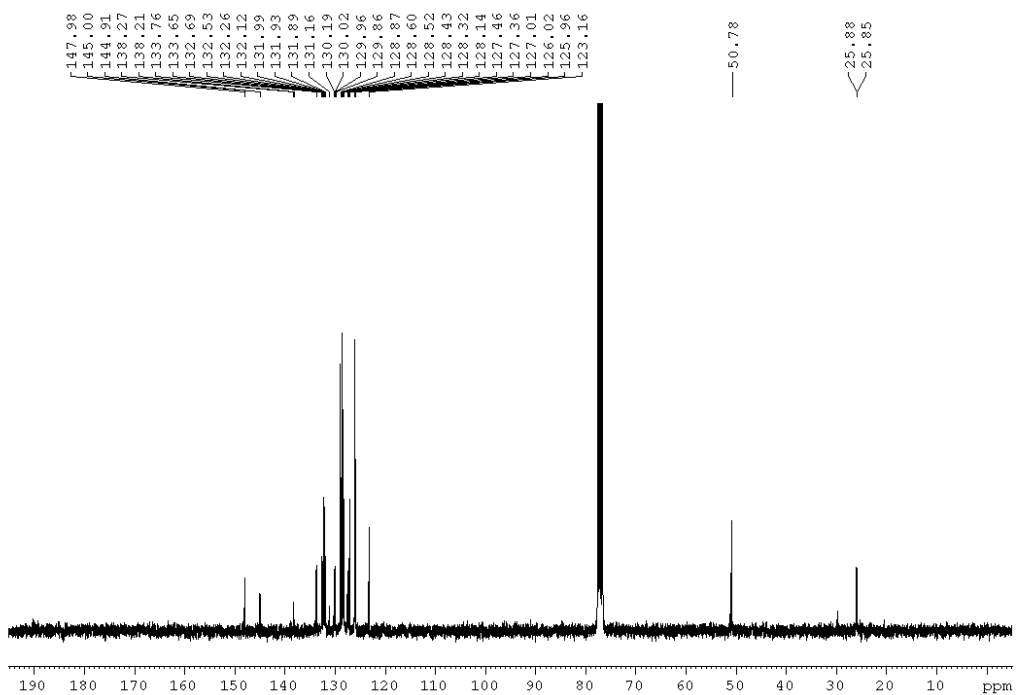


Figura A175. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **195**.

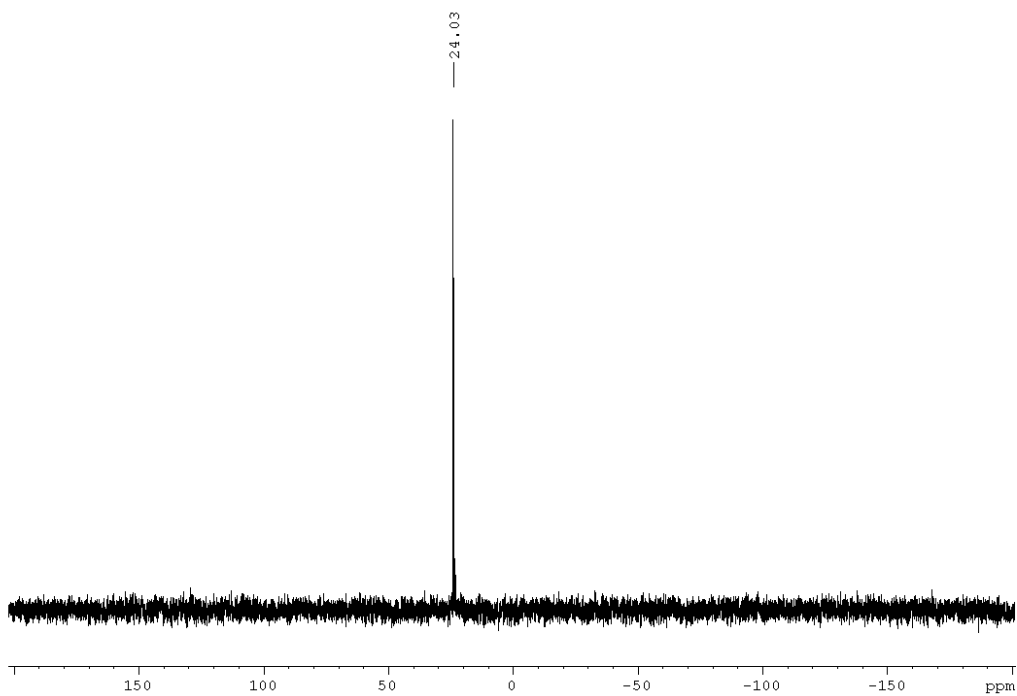


Figura A176. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **195**.

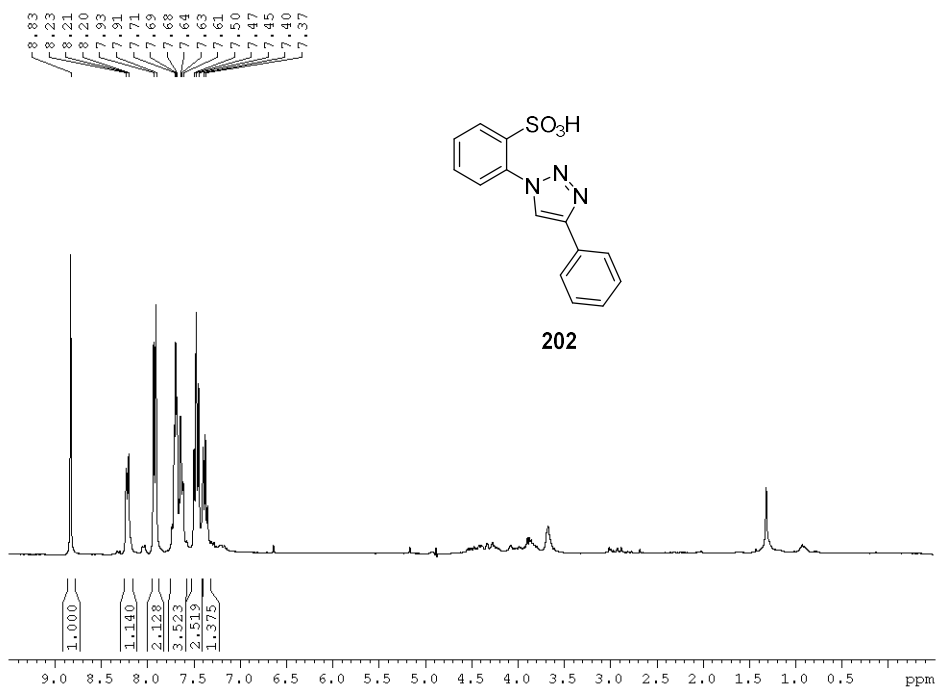


Figura A177. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300.13 MHz) de **202** medido con supresión de agua.

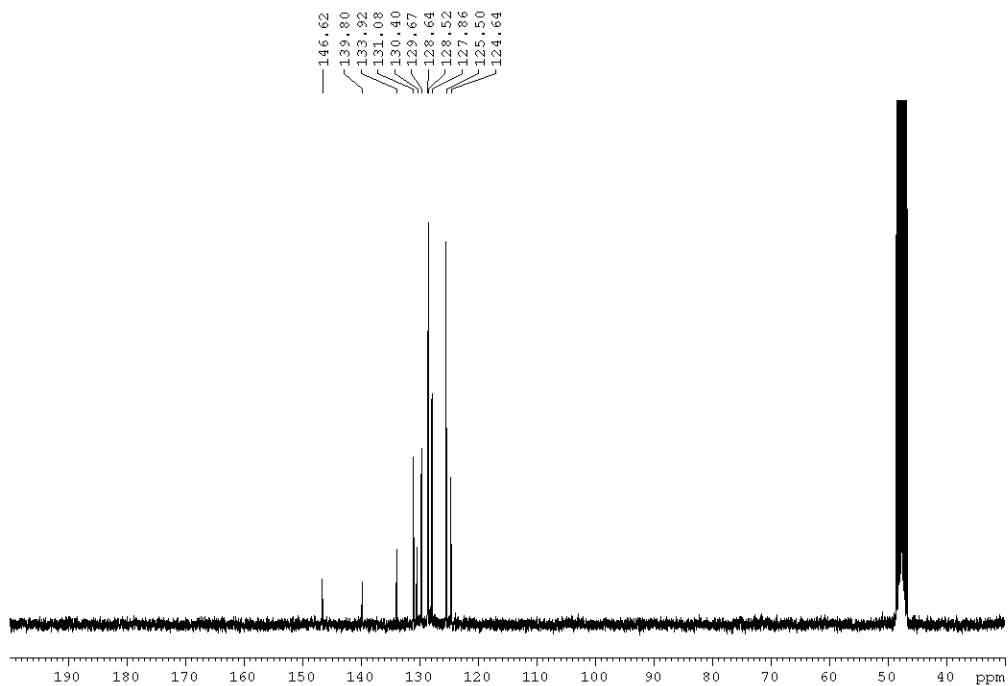


Figura A178. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75.47 MHz) de **202**.

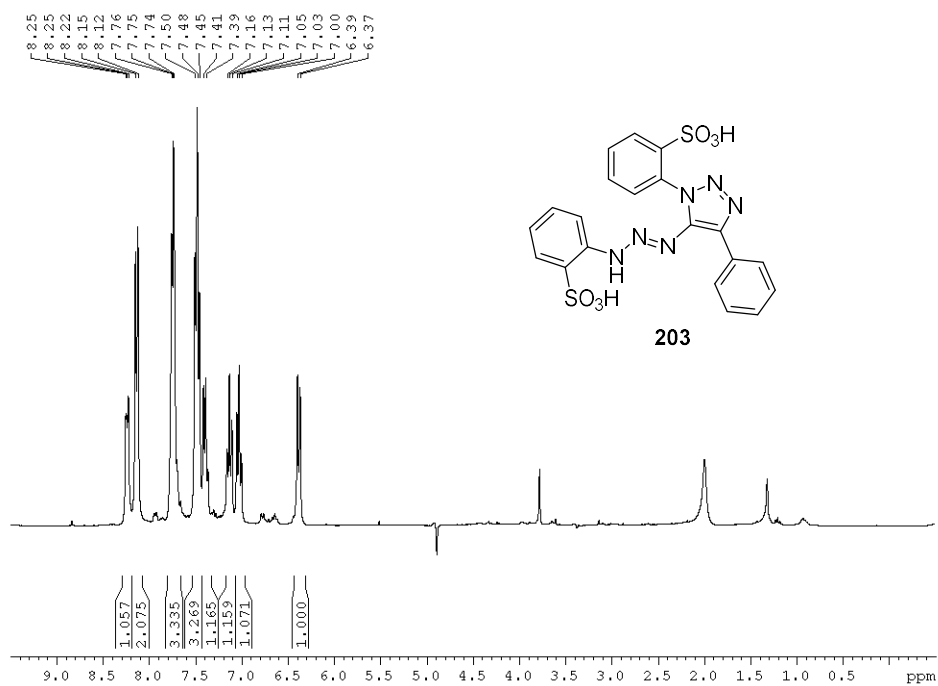


Figura A179. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300.13 MHz) de **203** medido con supresión de agua.

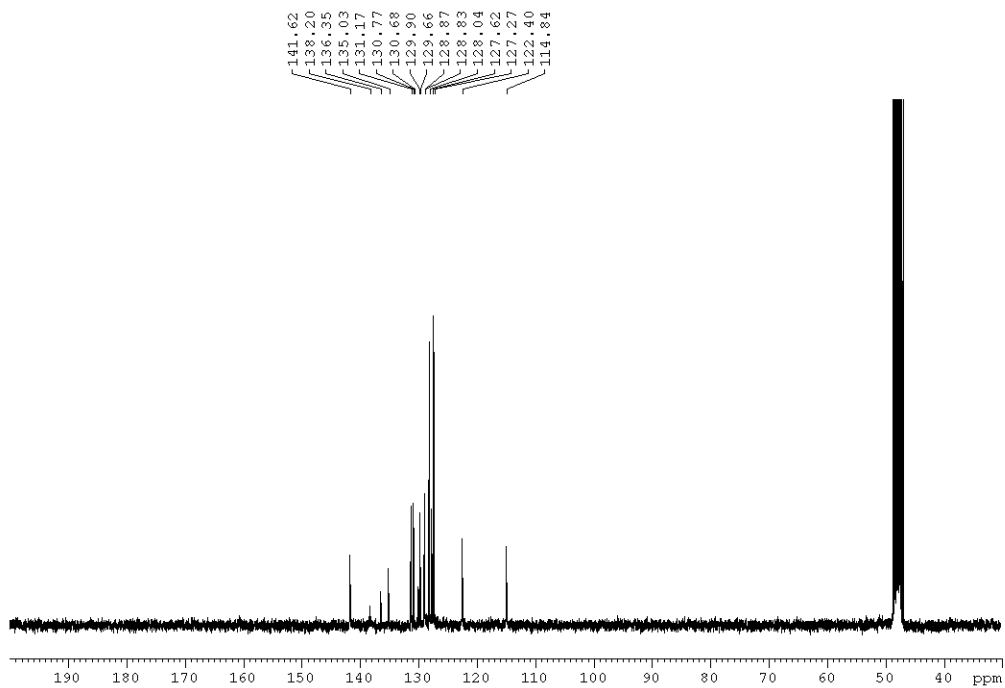


Figura A180. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75.47 MHz) de **203**.

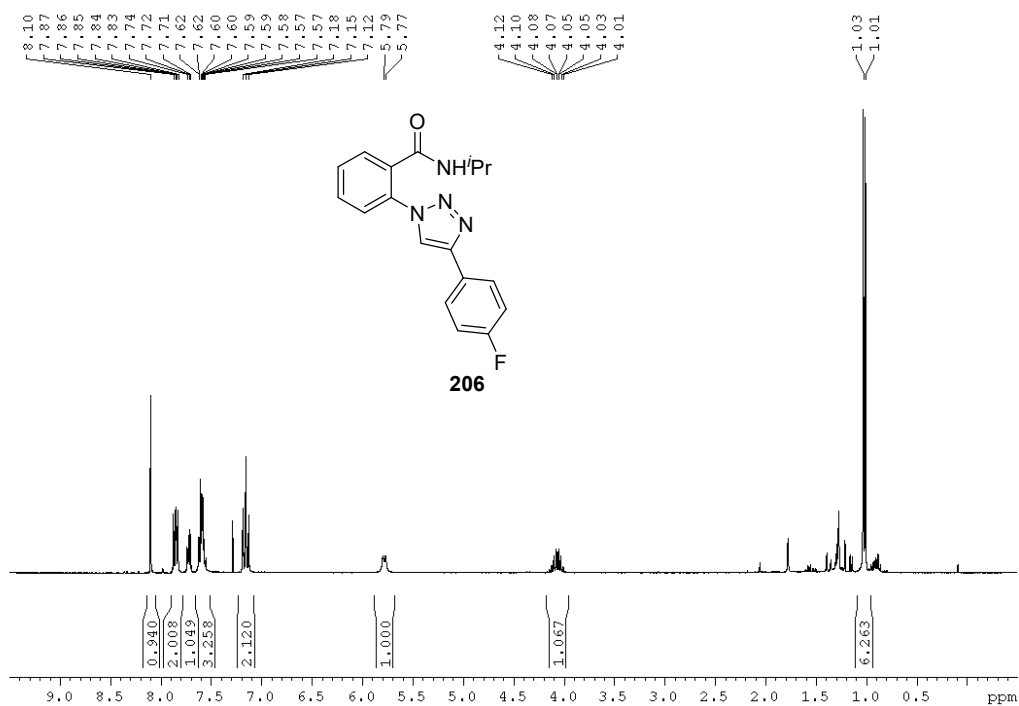


Figura A181. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **206**.

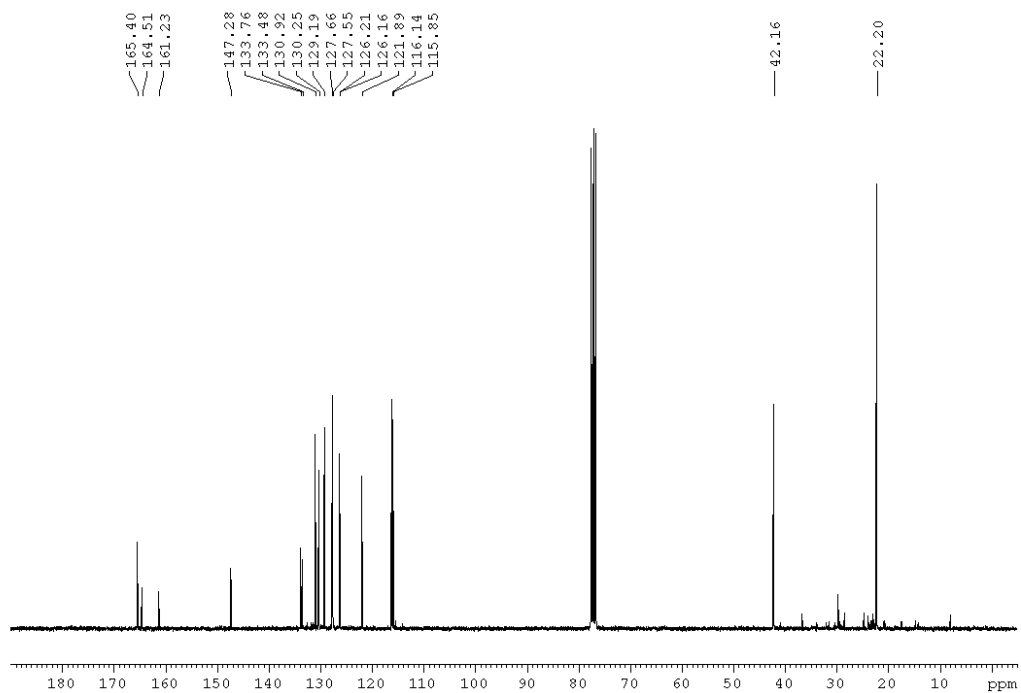


Figura A182. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **206**.

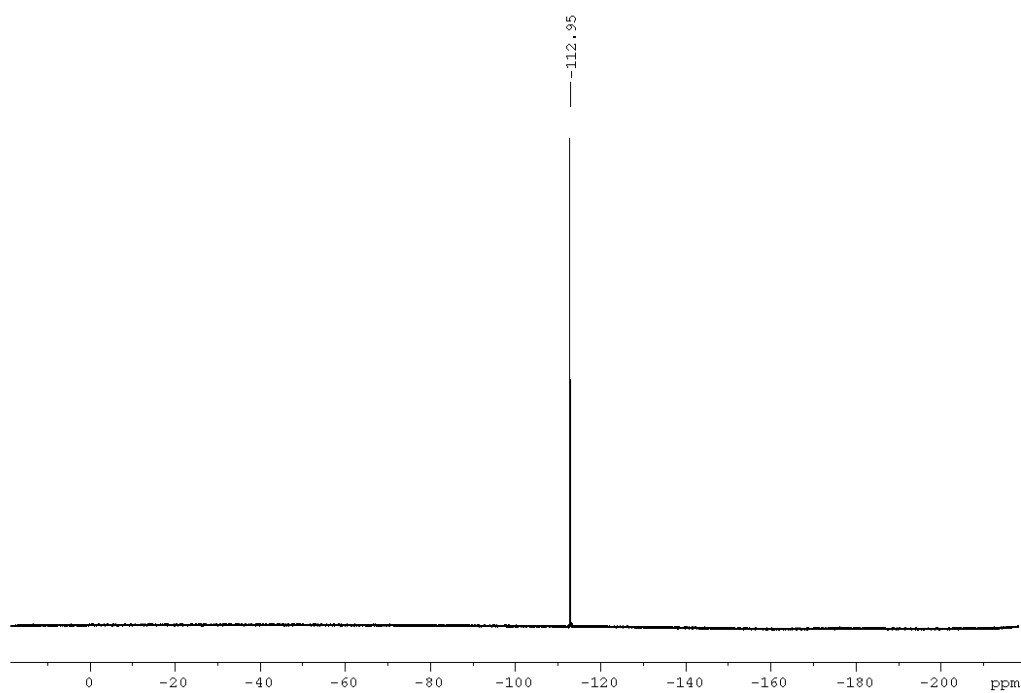
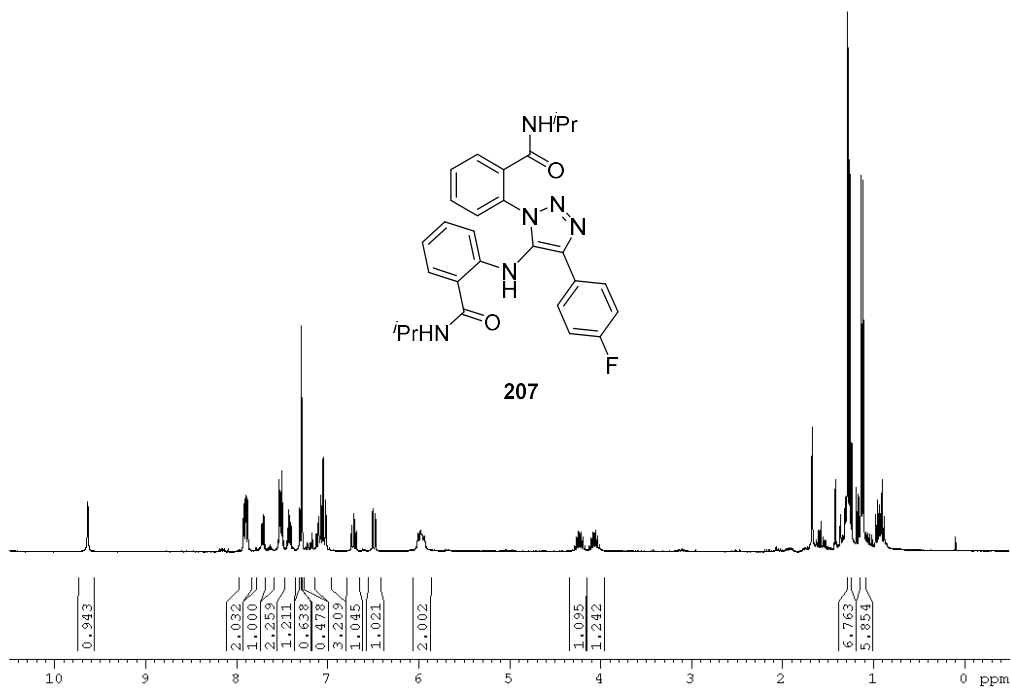
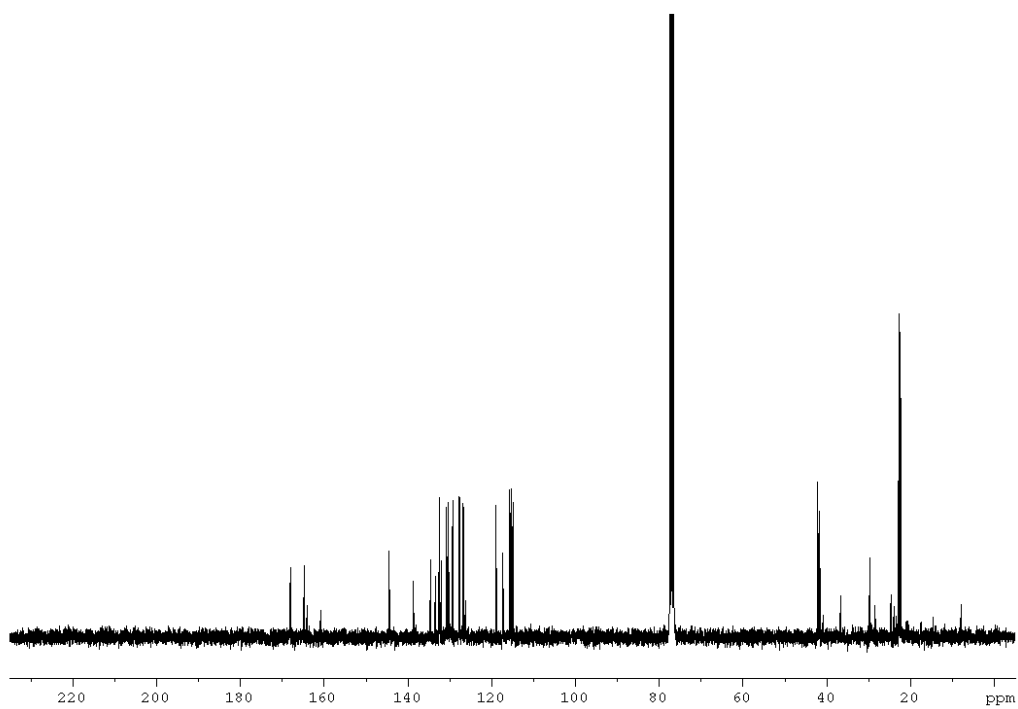


Figura A183. Espectro  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282.40 MHz) de **206**.



**Figura A184.** Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **207**.



**Figura A185.** Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **207**.

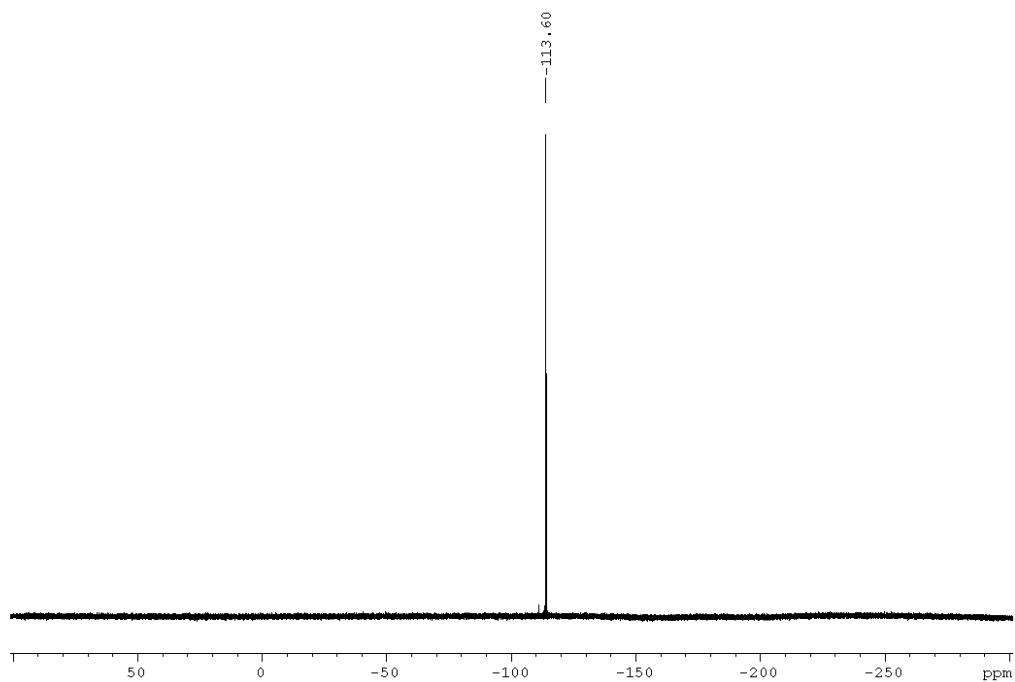


Figura A186. Espectro  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282.40 MHz) de **207**.

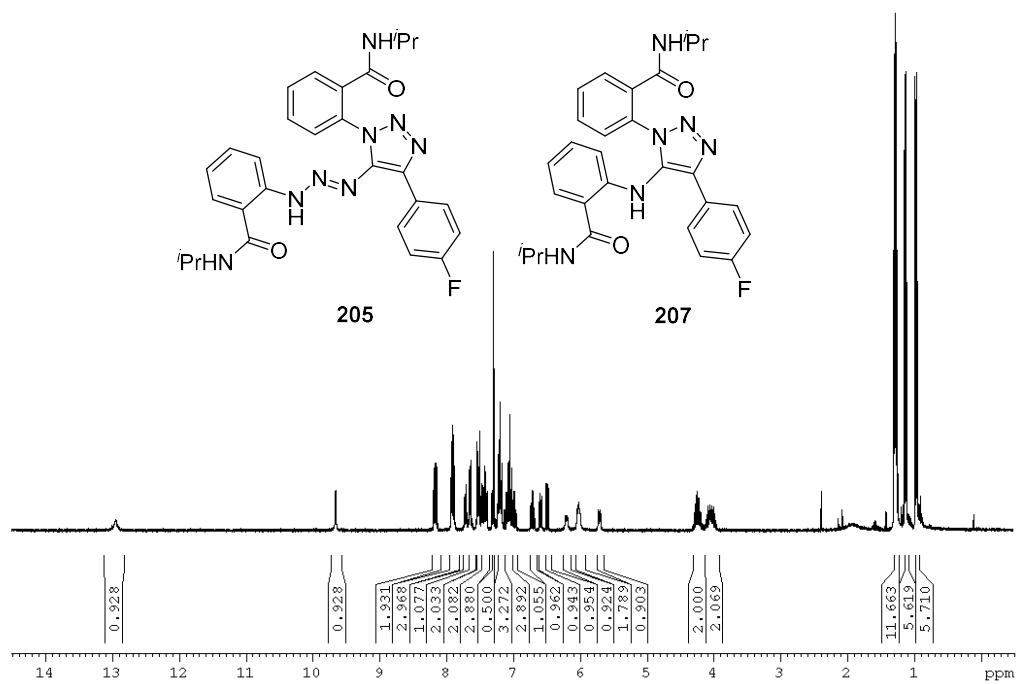
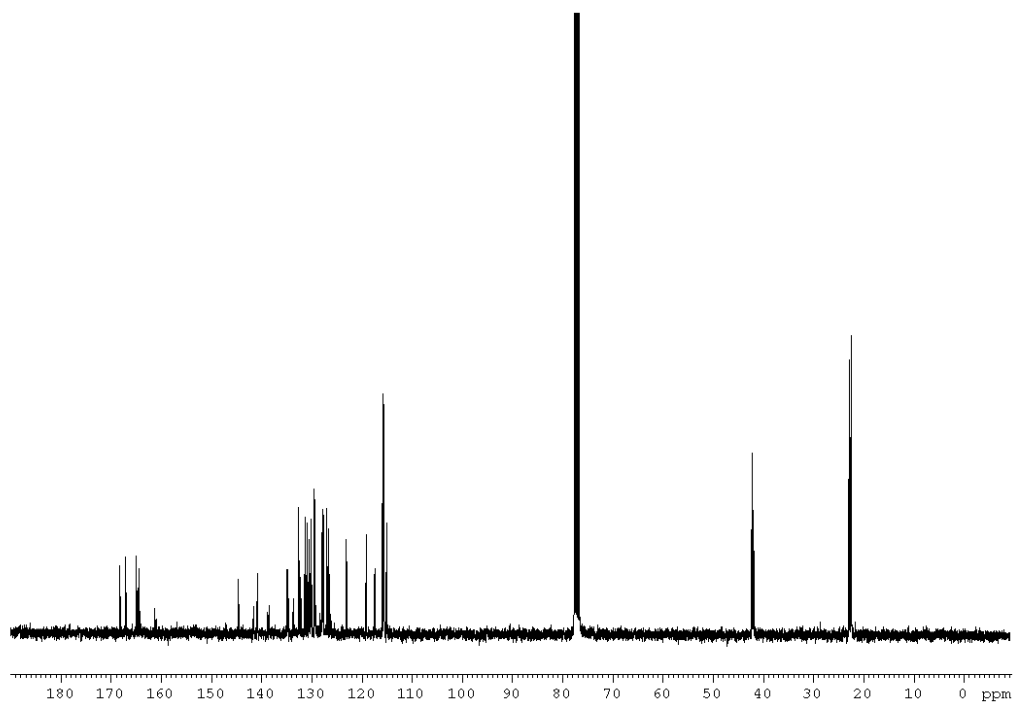
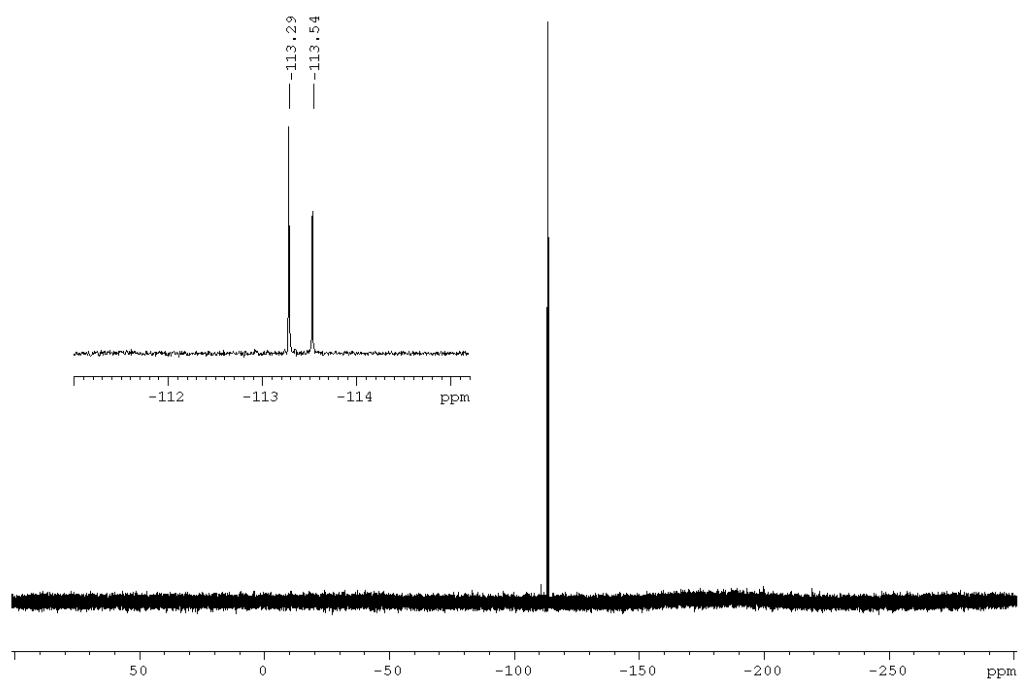


Figura A187. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de una mezcla 1:1 de los compuestos **205** y **207**.





**Figura A188.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de una mezcla 1:1 de los compuestos **205** y **207**.



**Figura A189.** Espectro  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282.40 MHz) de una mezcla 1:1 de los compuestos **205** y **207**.

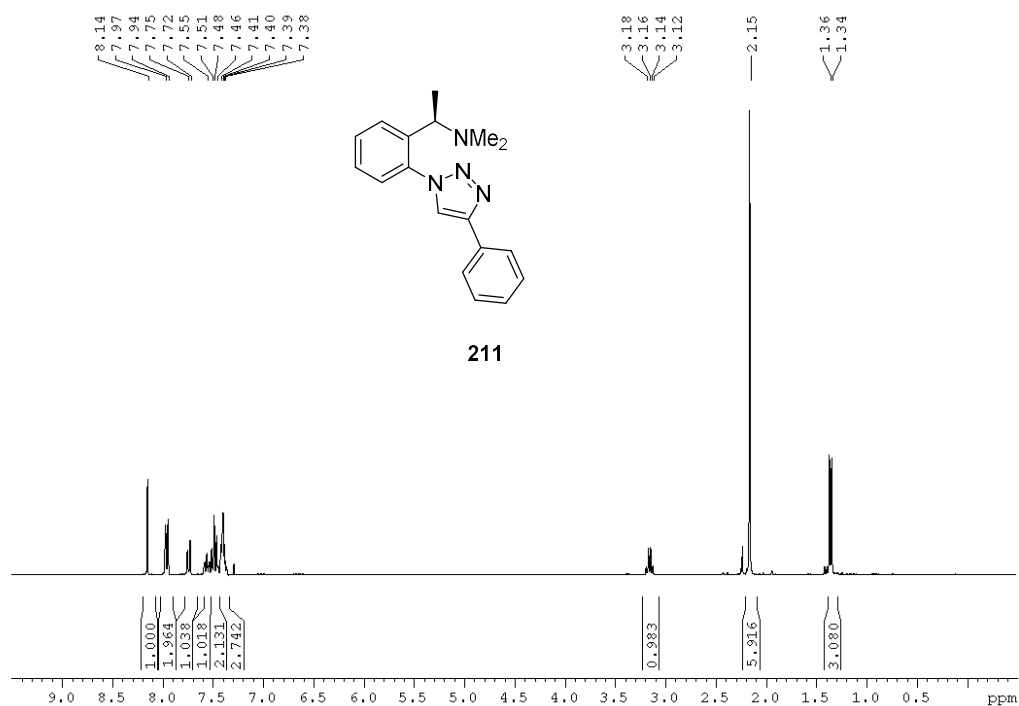


Figura A190. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **211**.

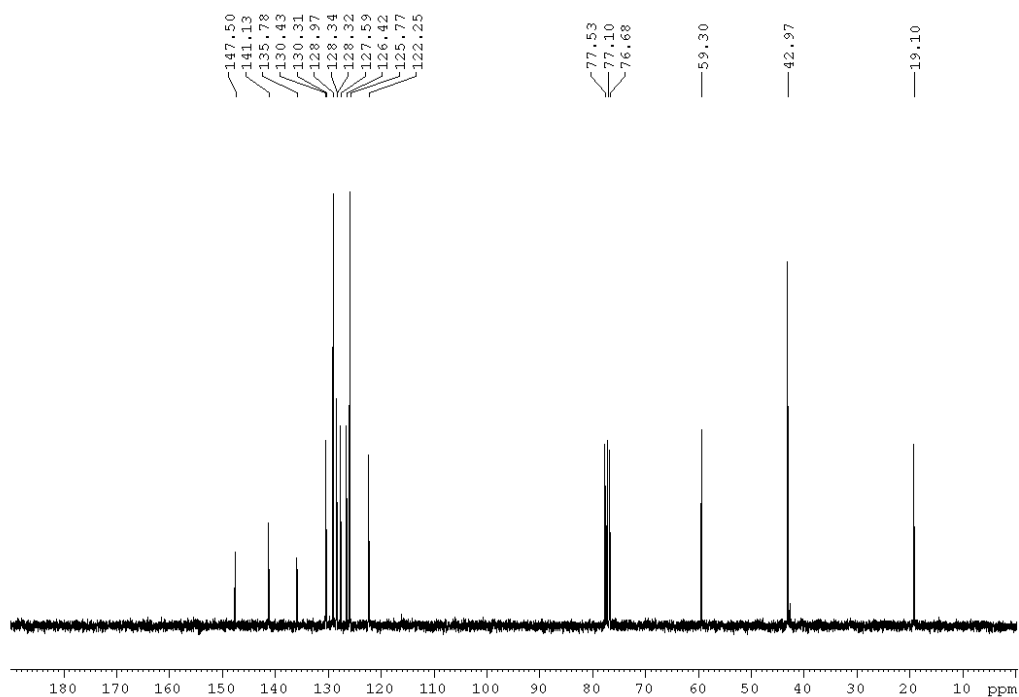


Figura A191. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **211**.

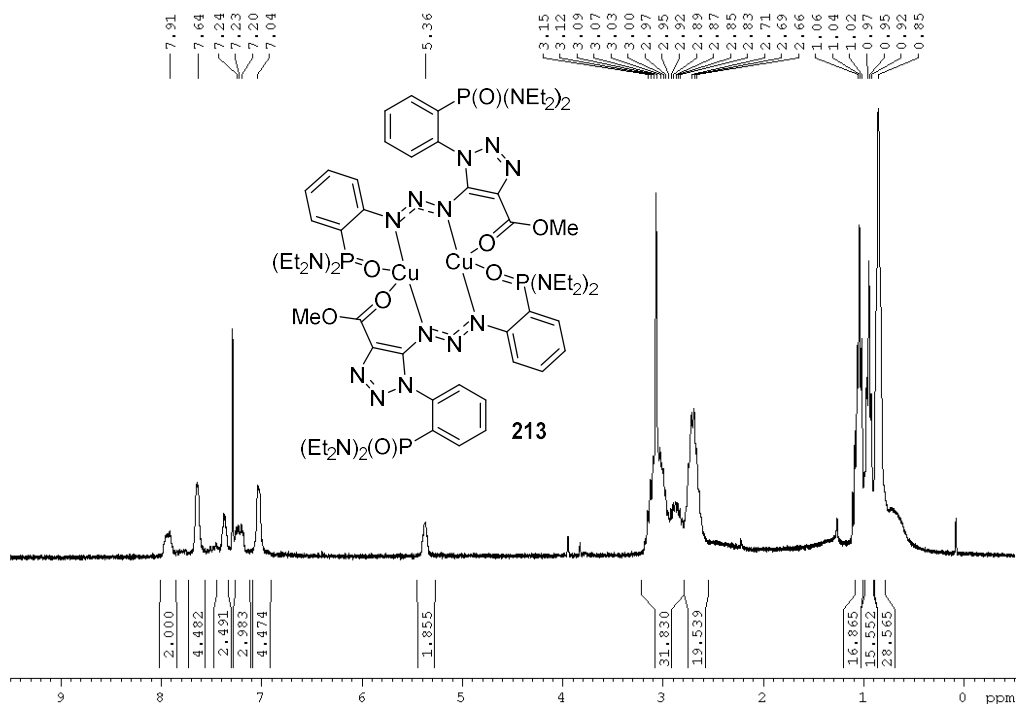


Figura A192. Espectro RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **213**.

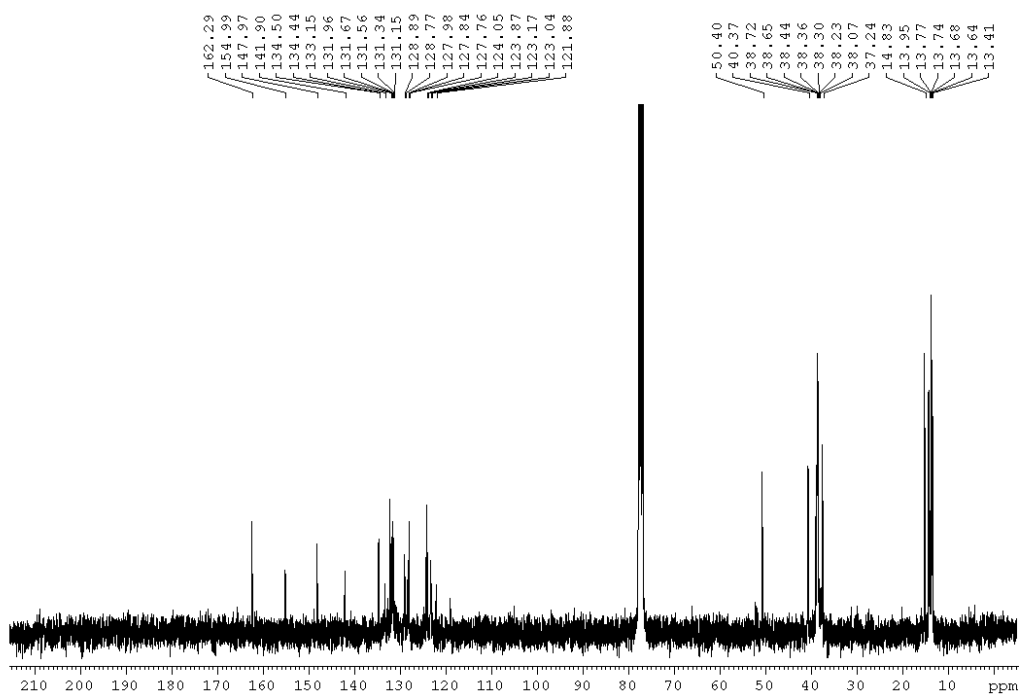


Figura A193. Espectro RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **213**.

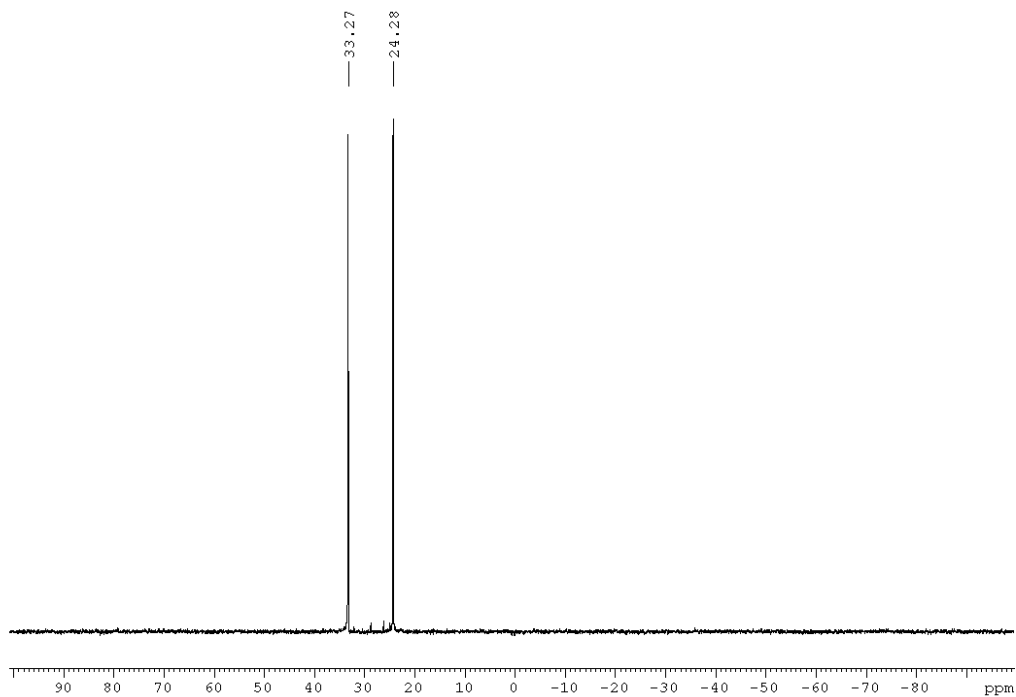


Figura A194. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **213**.

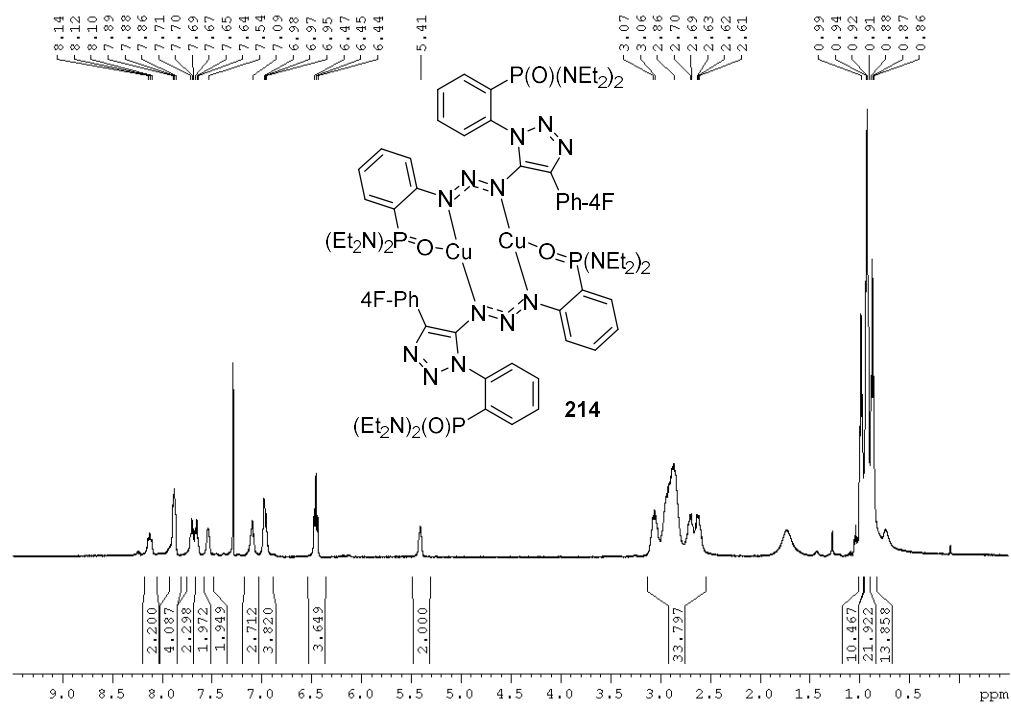


Figura A195. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **214**.

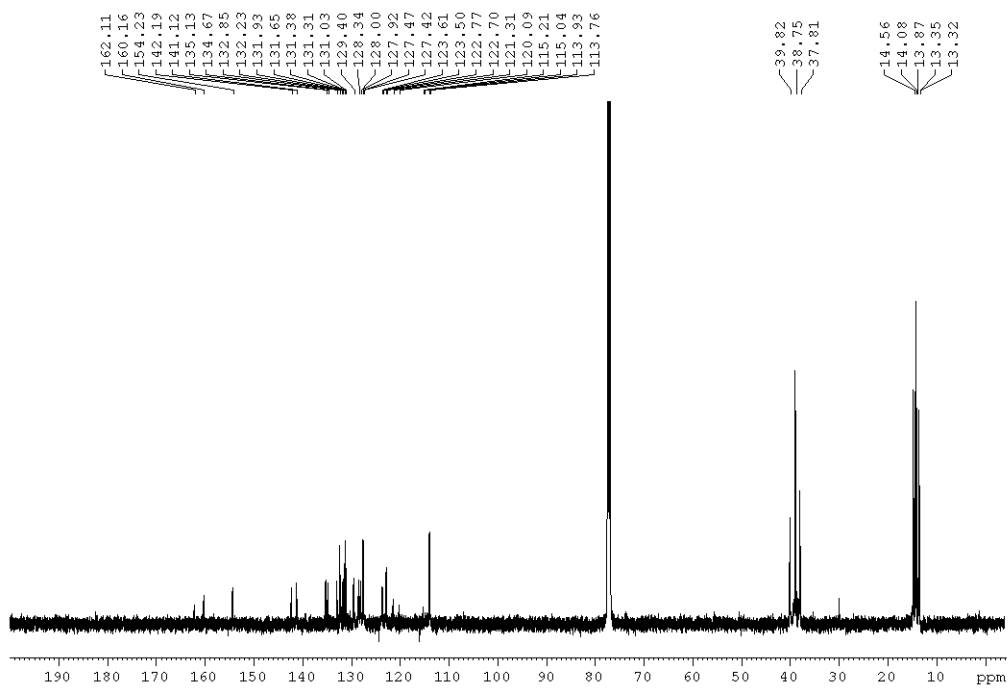


Figura A196. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **214**.

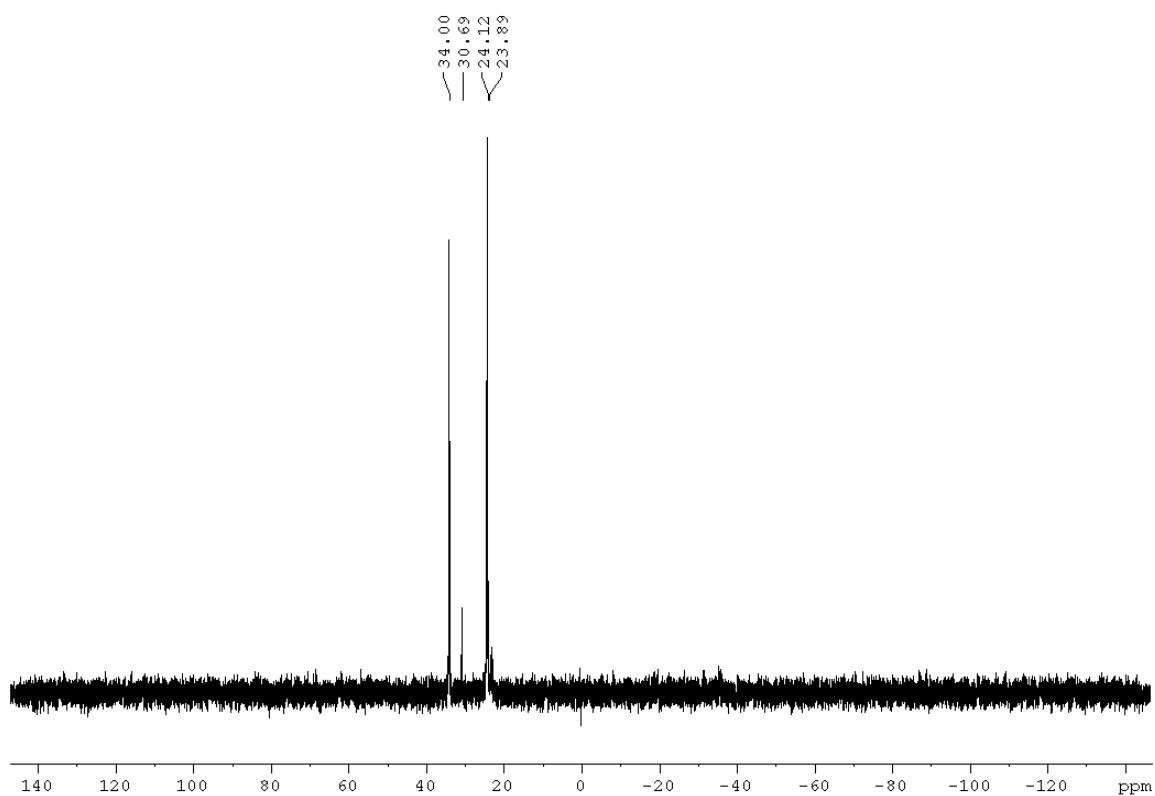
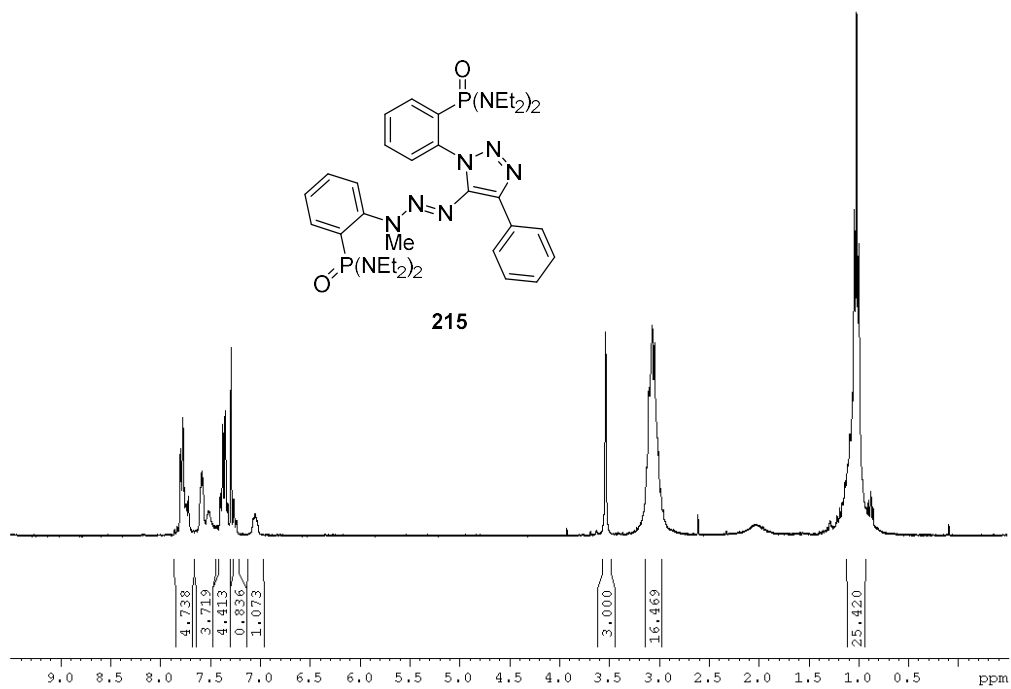
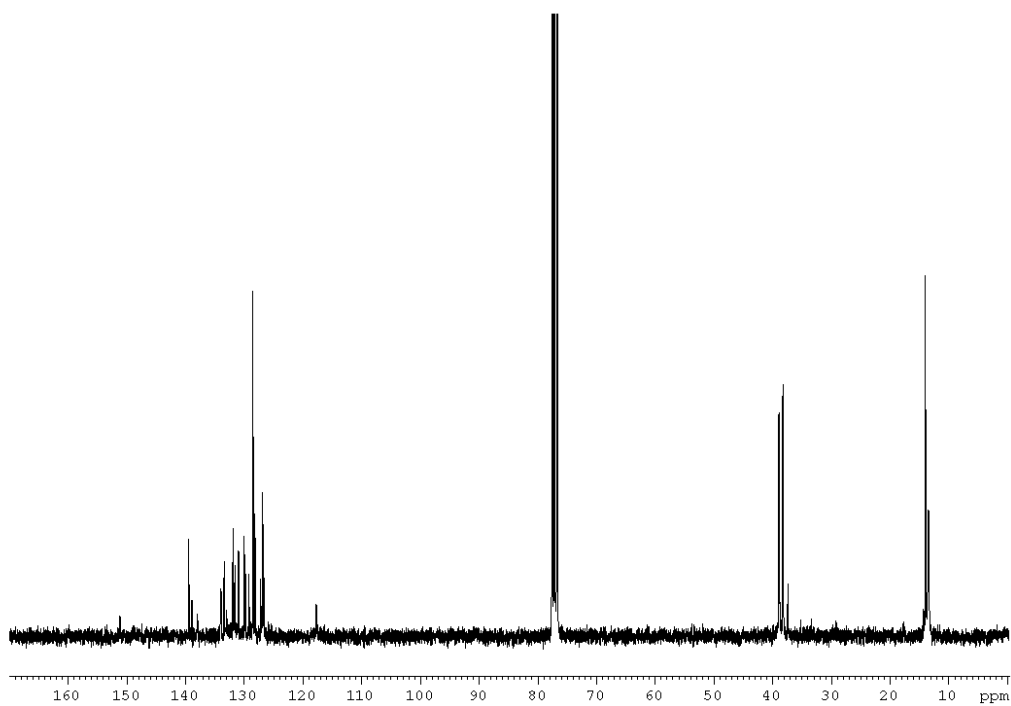


Figura A197. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **214**. Se detectaron también pequeñas cantidades de **168b**.



**Figura A198.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **215**.



**Figura A199.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **215**.

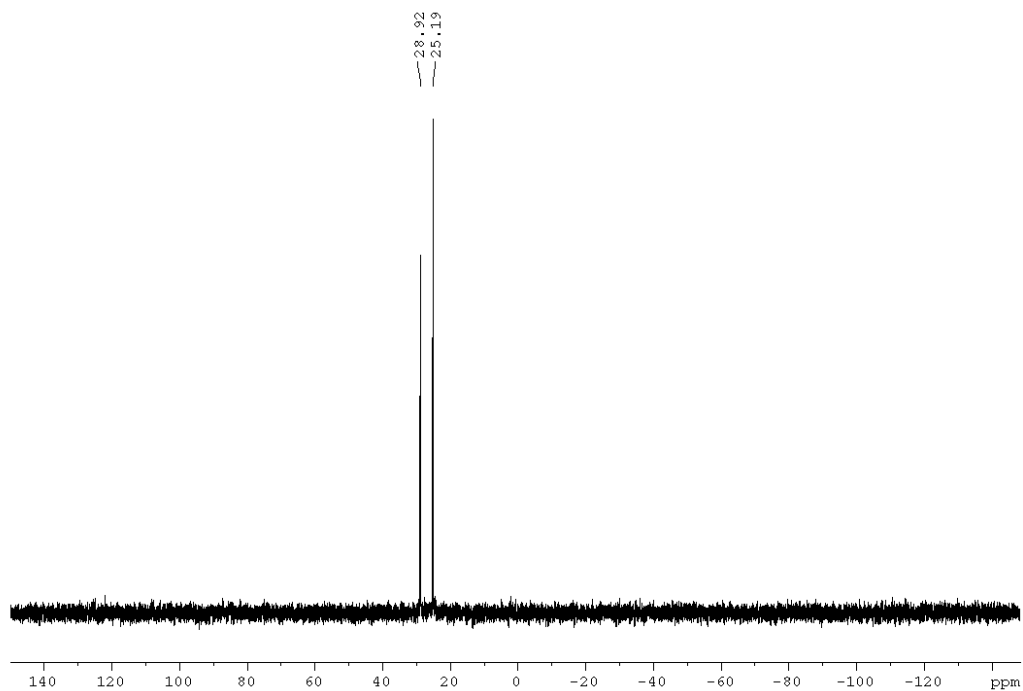


Figura A200. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 215.

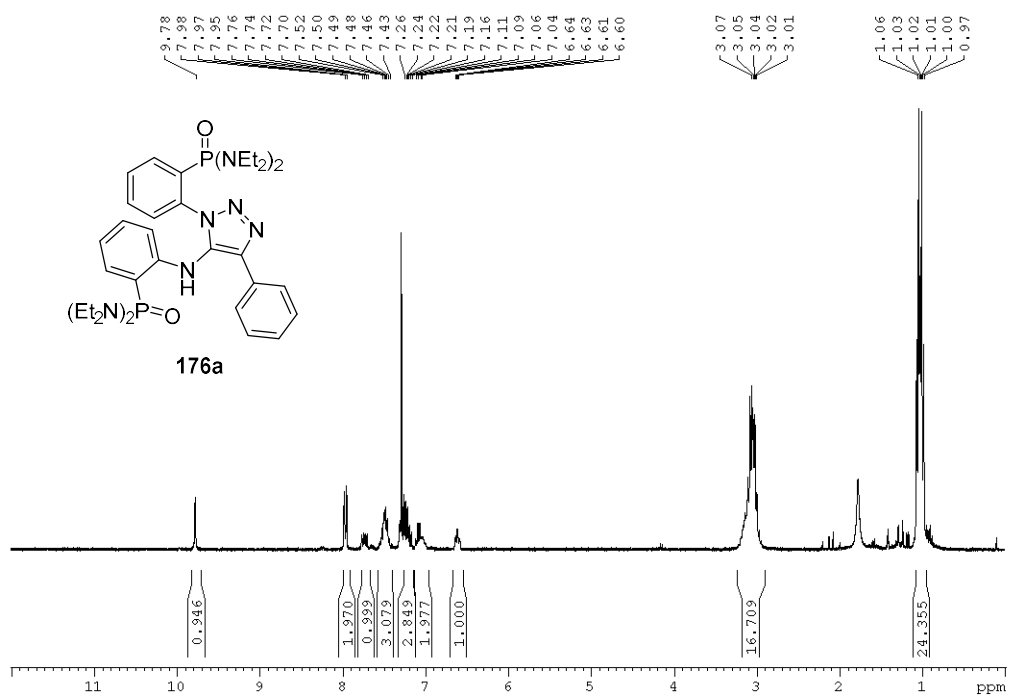


Figura A201. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de 176a.

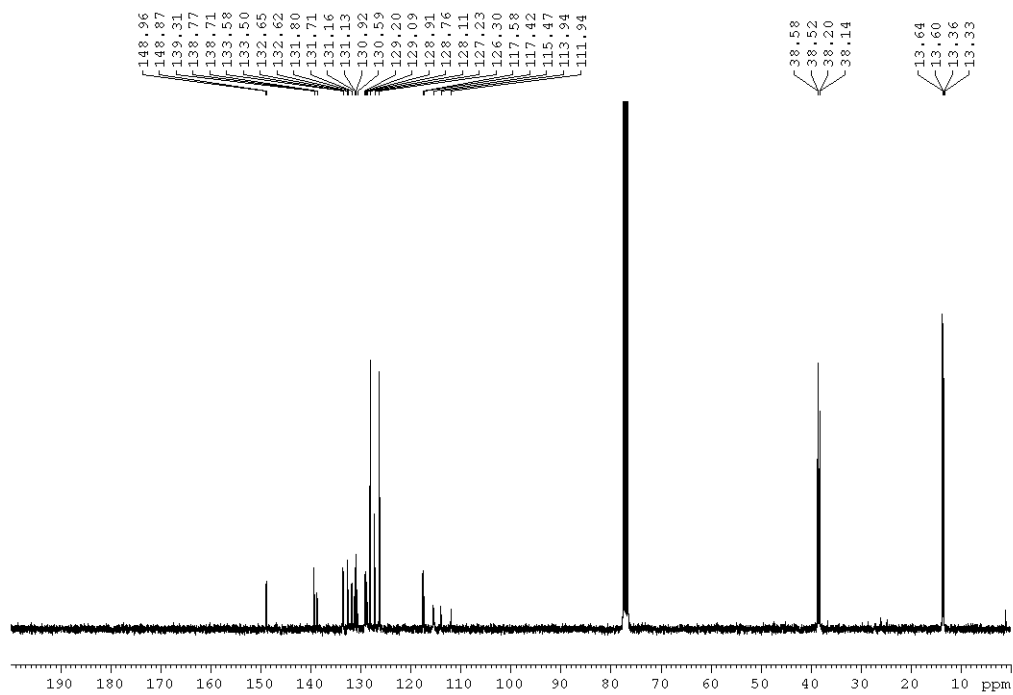


Figura A202. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 176a.

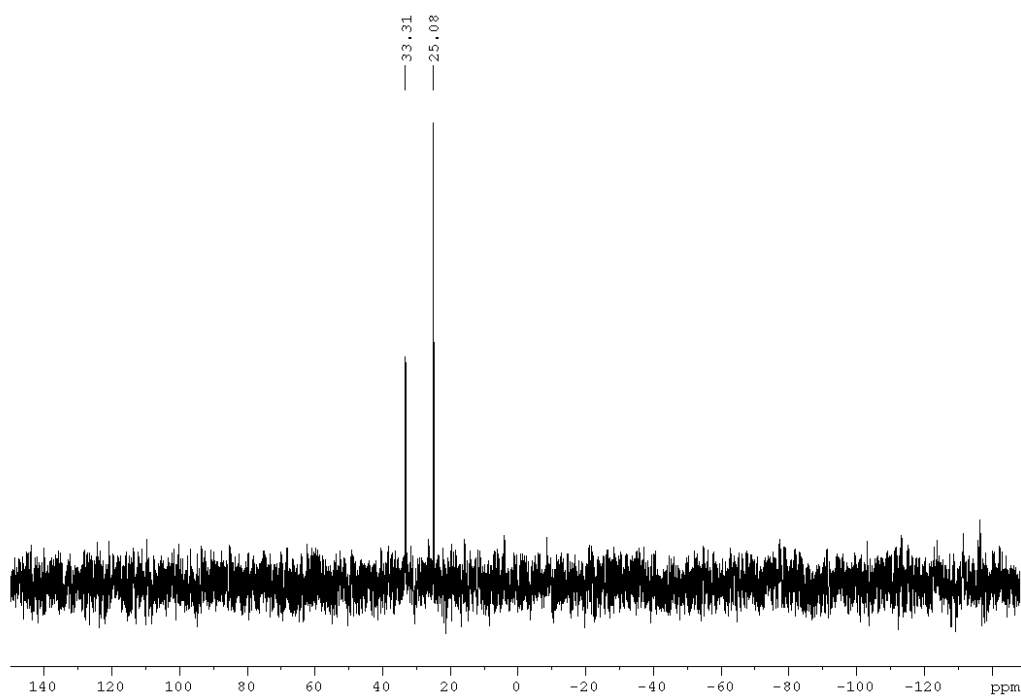


Figura A203. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 176a.



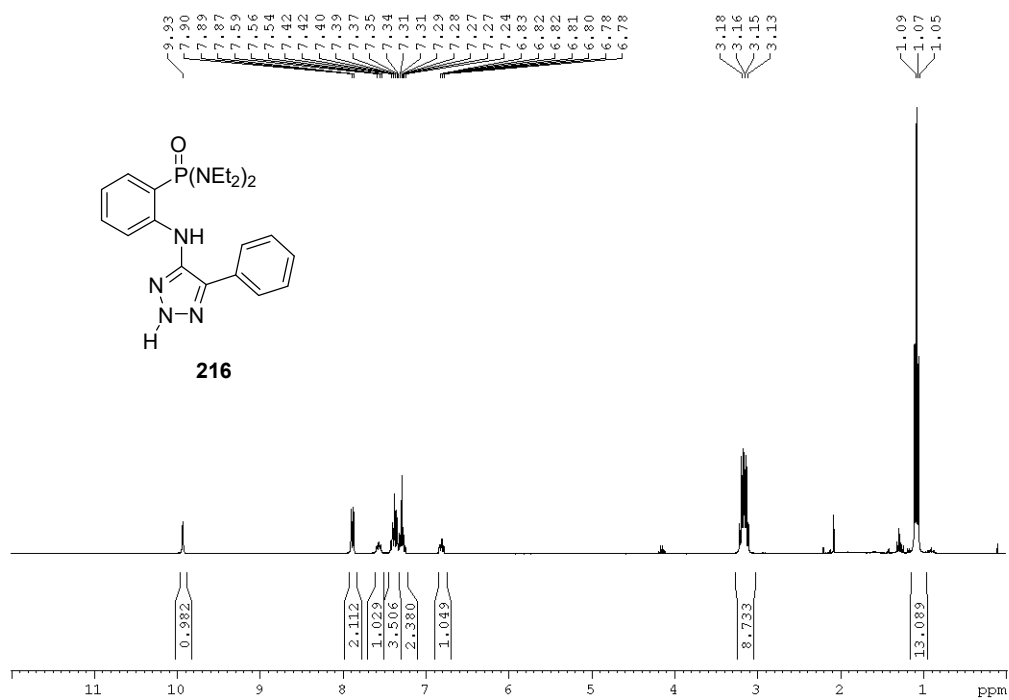


Figura A204. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **216**.

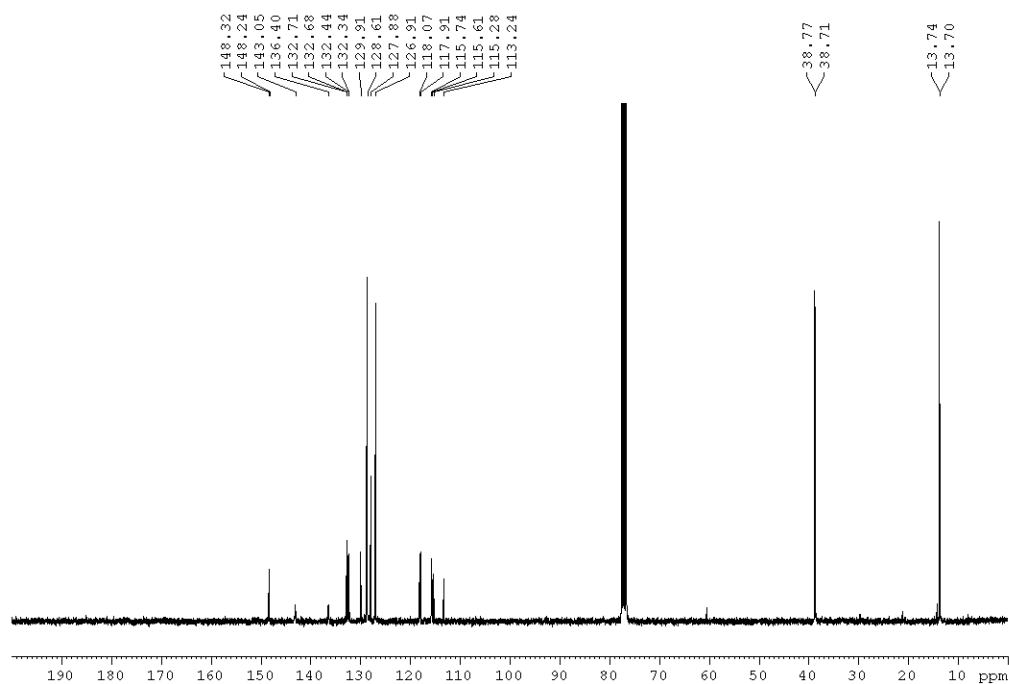


Figura A205. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **216**.

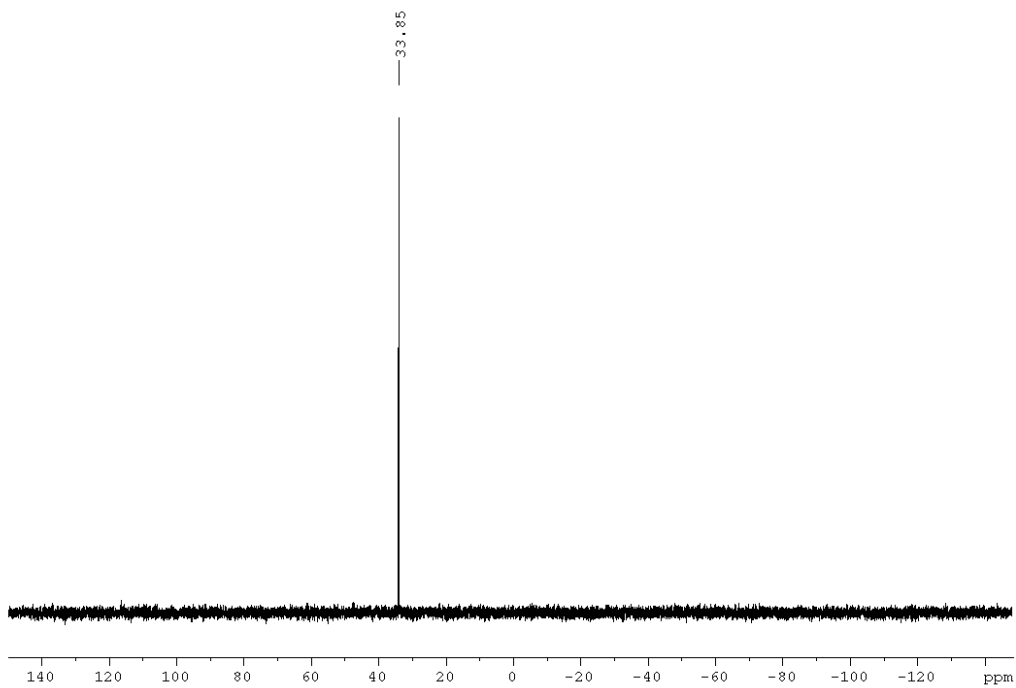


Figura A206. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **216**.

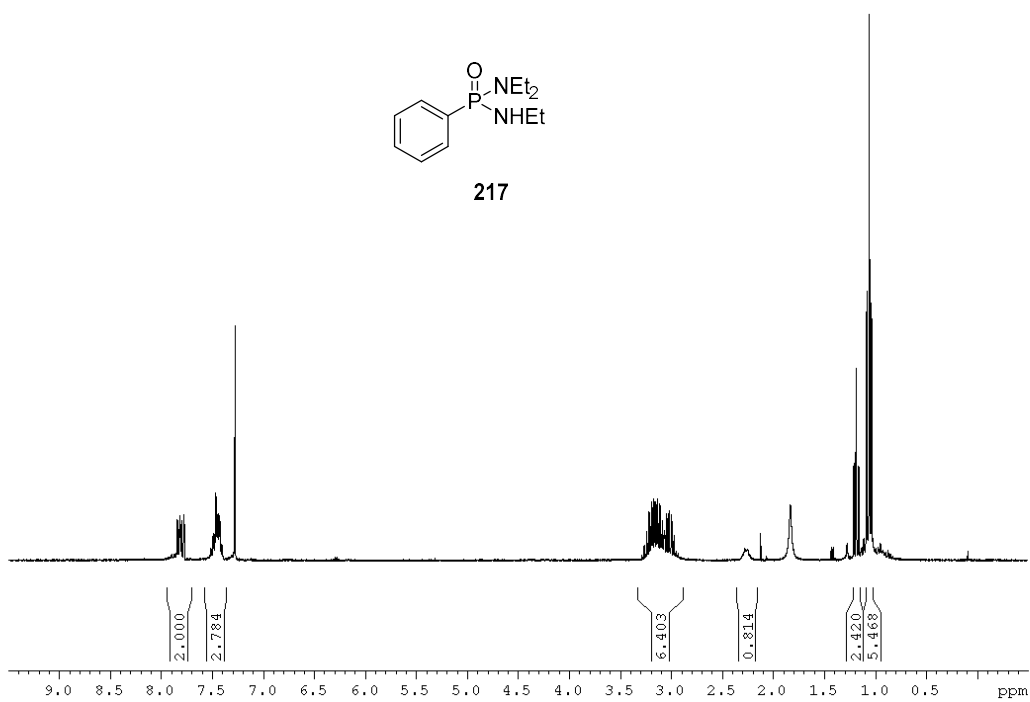


Figura A207. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **217**.

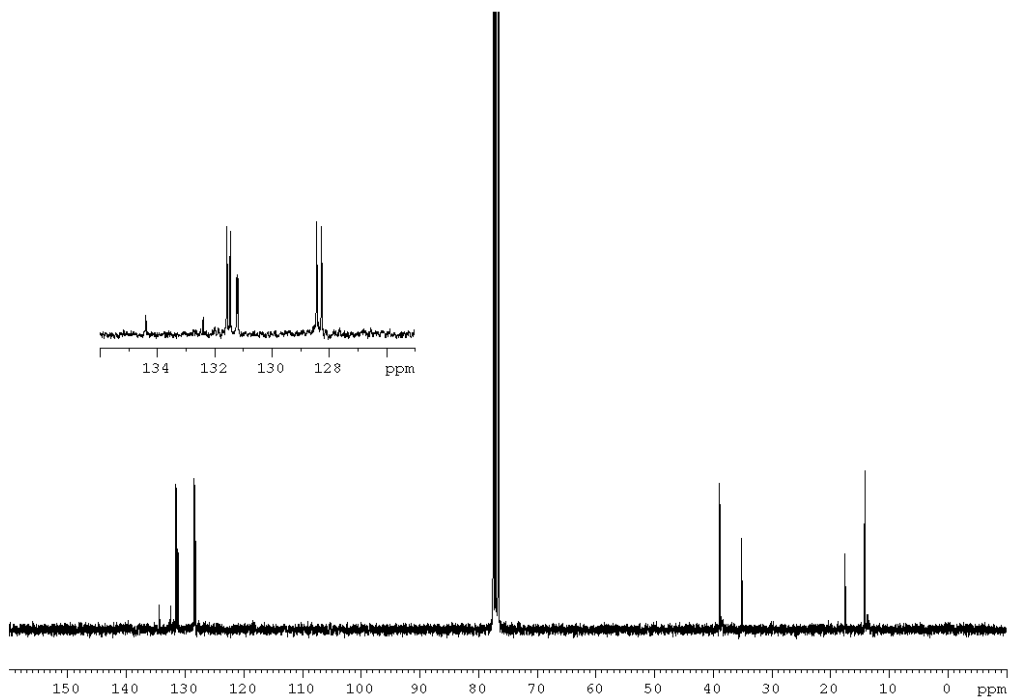


Figura A208. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de 217.

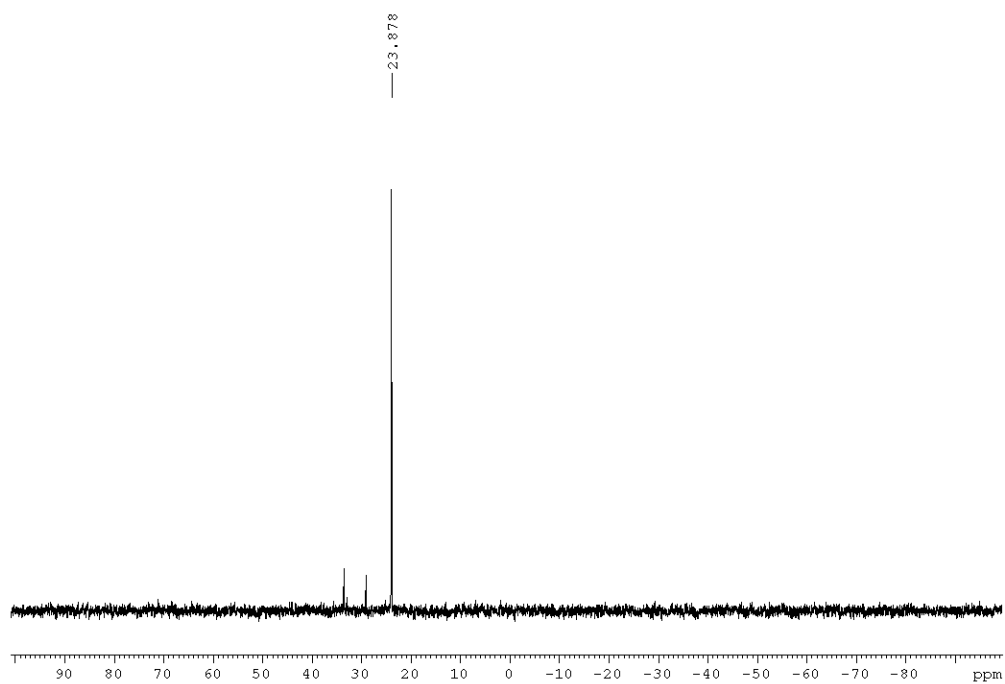


Figura A209. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de 217.

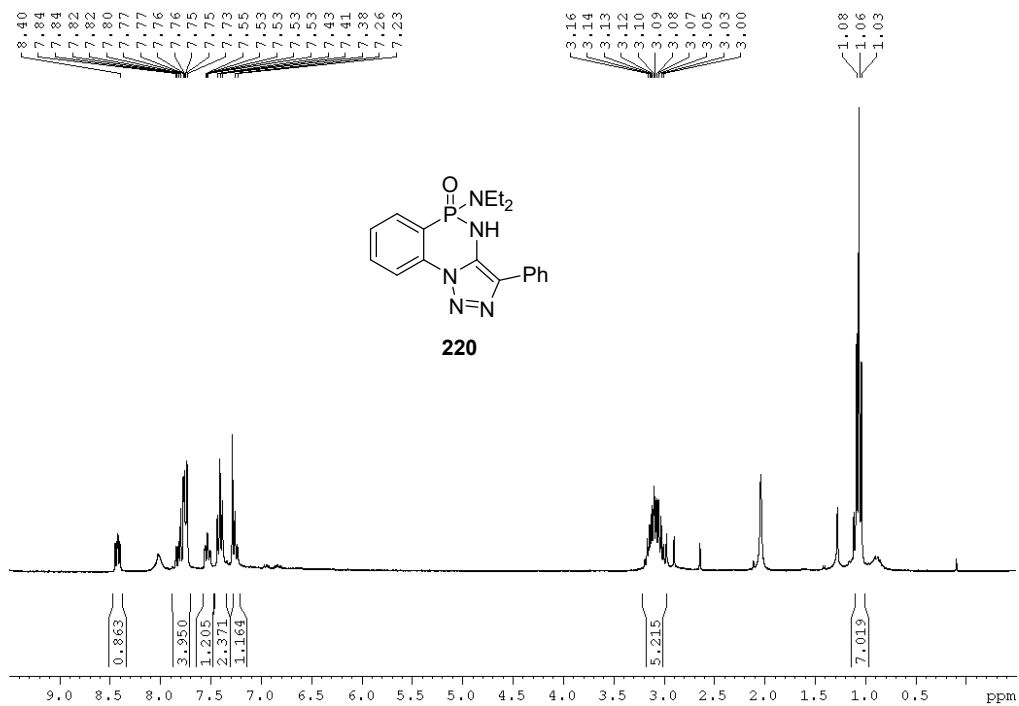


Figura A210. Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz) de **220**.

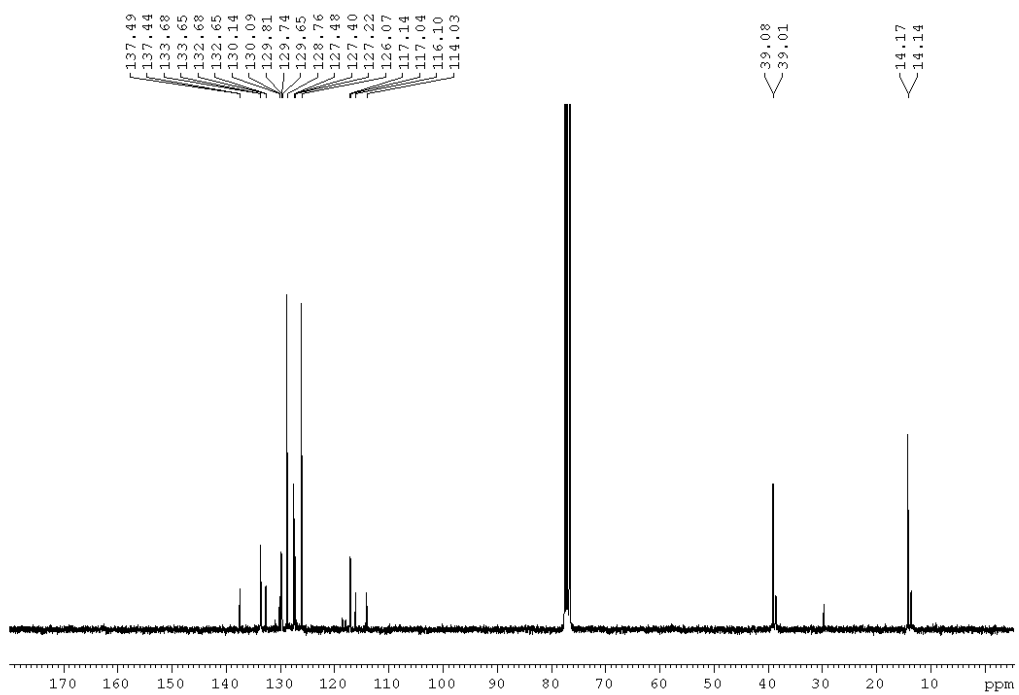


Figura A211. Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.47 MHz) de **220**.

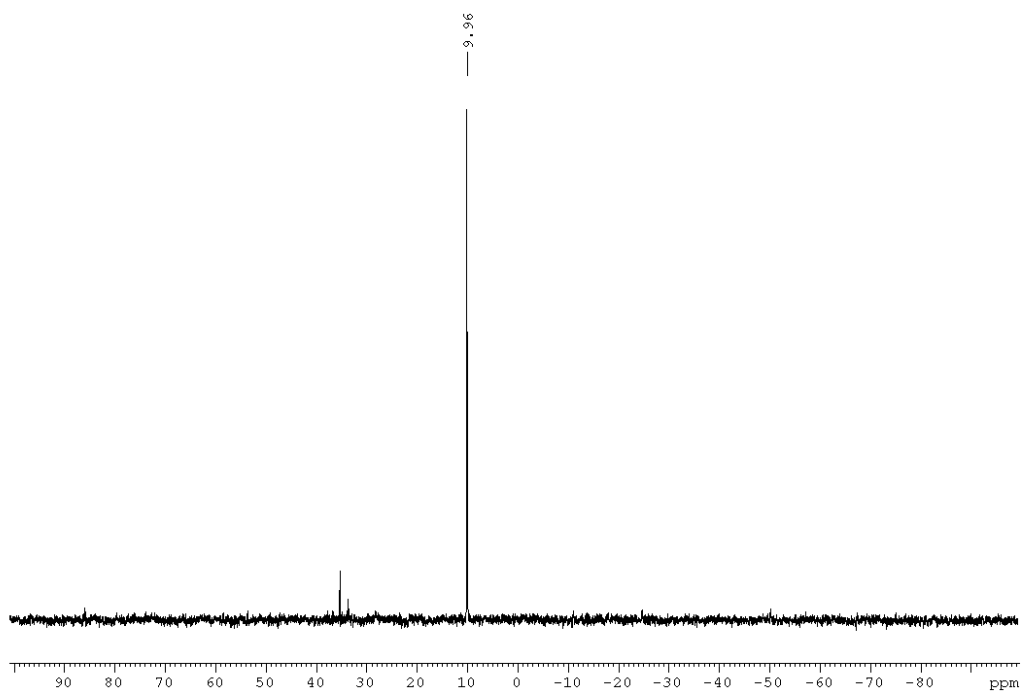


Figura A212. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **220**.

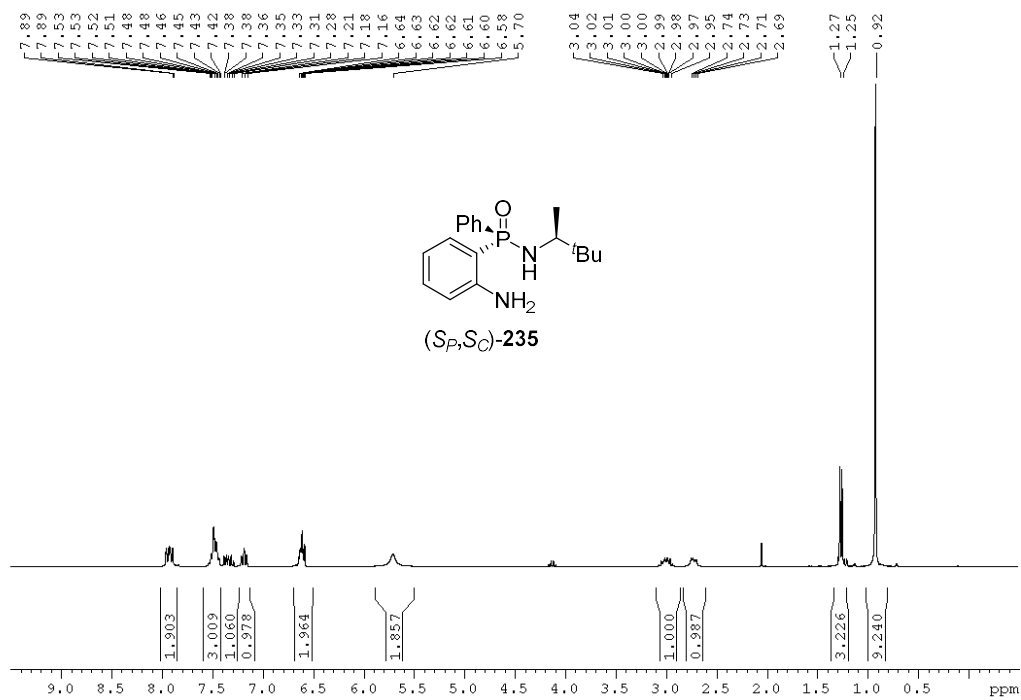


Figura A213. Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.13 MHz) de **235**.

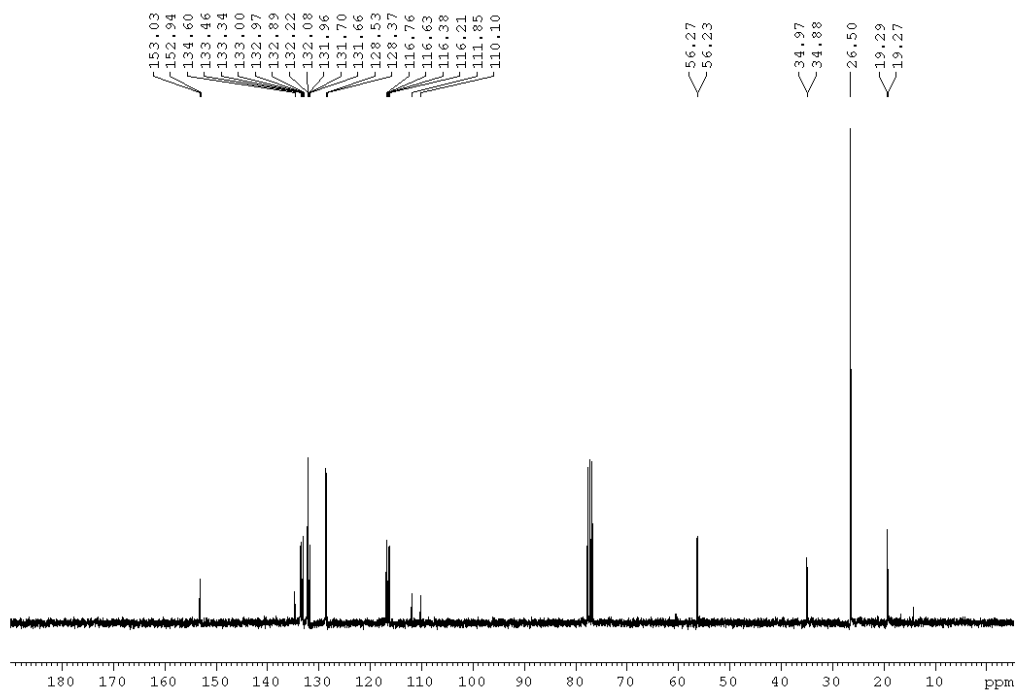


Figura A214. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.47 MHz) de **235**.

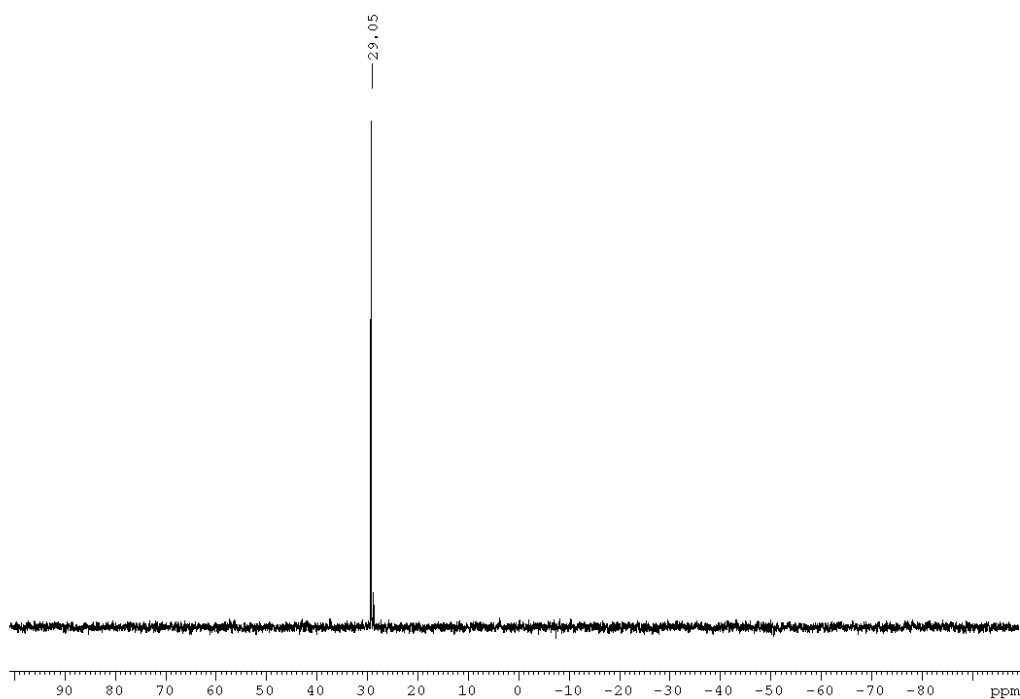


Figura A215. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121.50 MHz) de **235**.

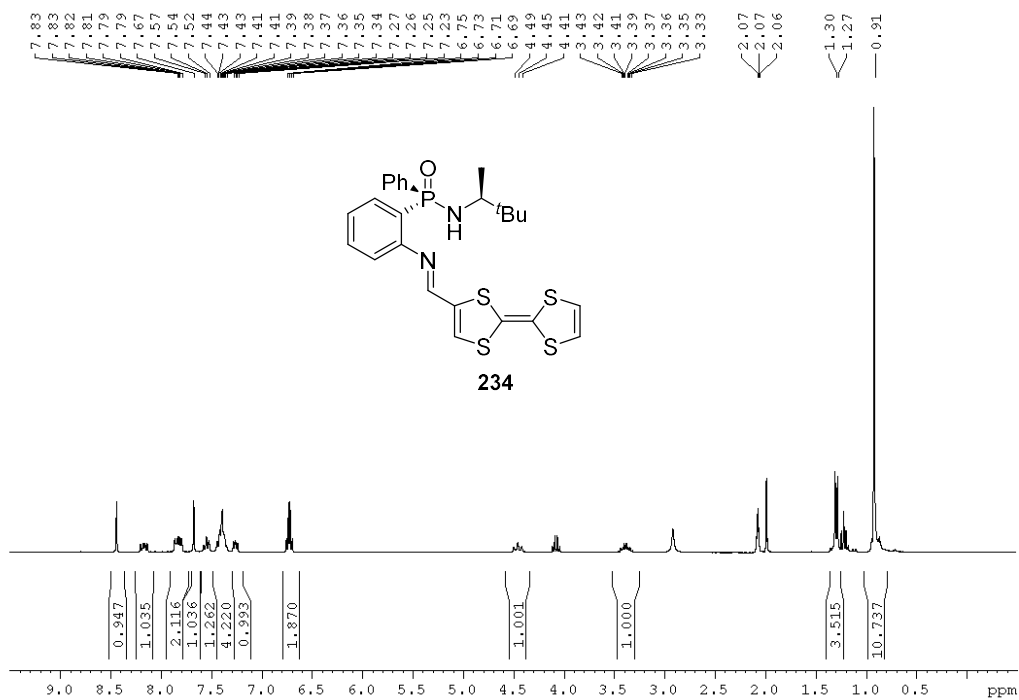


Figura A216. Espectro RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d<sub>6</sub>, 300.13 MHz) de **234**.

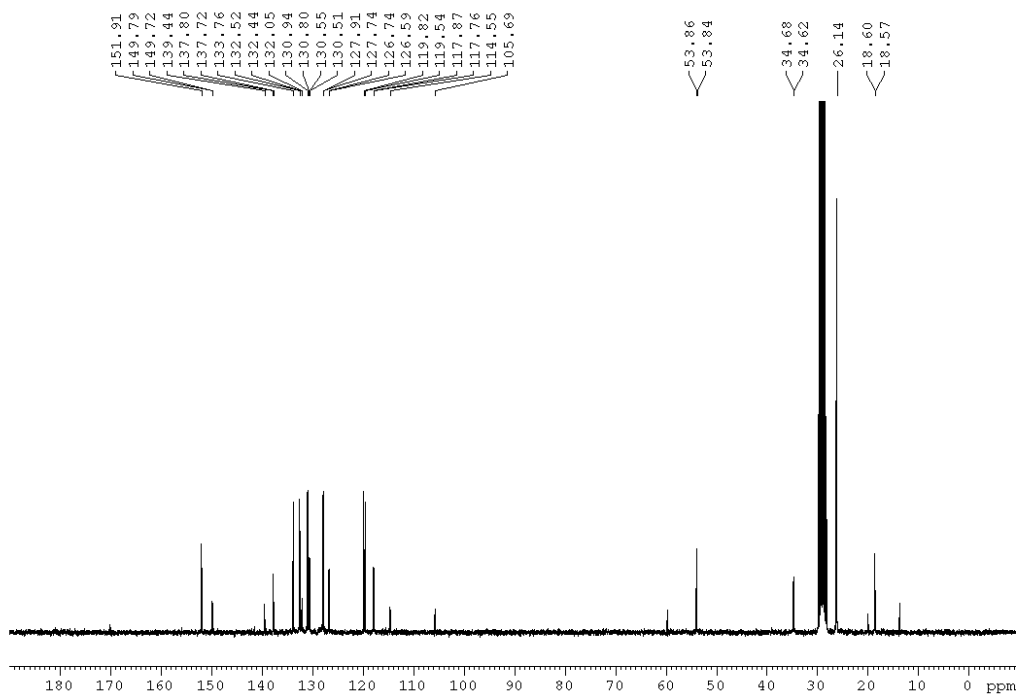


Figura A217. Espectro RMN <sup>13</sup>C (Acetona-d<sub>6</sub>, 75.47 MHz) de **234**.

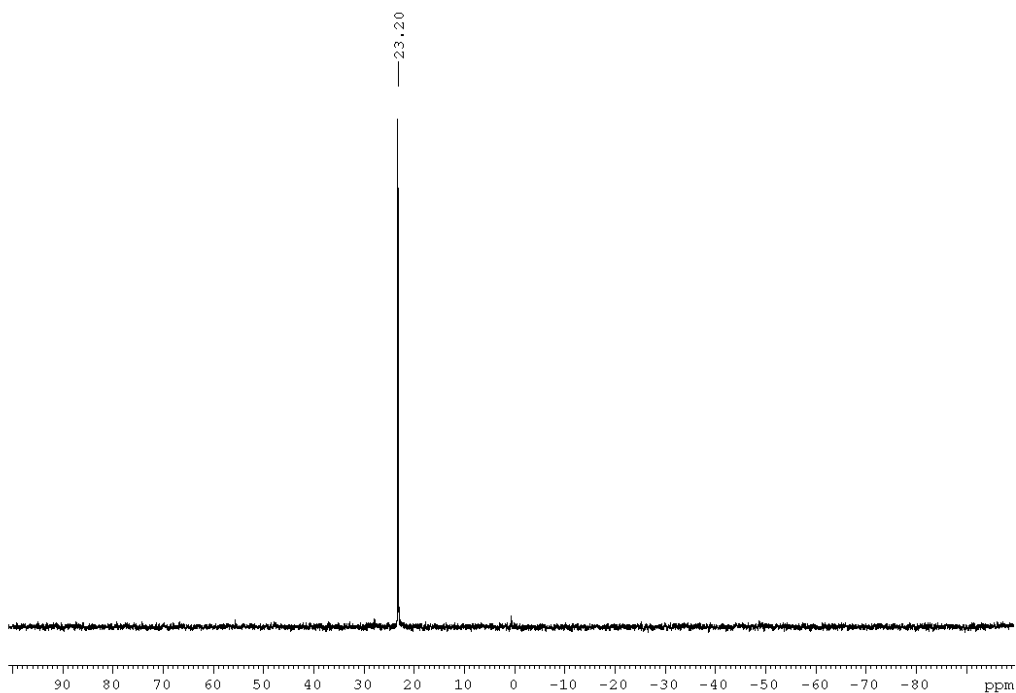


Figura A218. Espectro RMN <sup>31</sup>P (Acetona-d<sub>6</sub>, 121.50 MHz) de **234**.

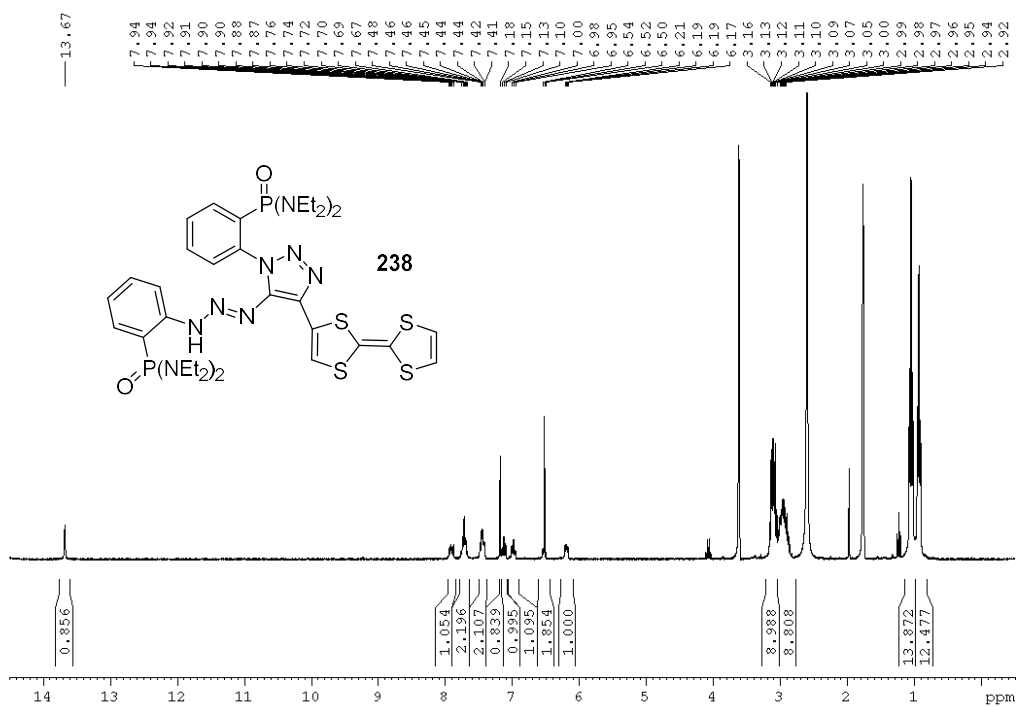


Figura A219. Espectro RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d<sub>6</sub>, 300.13 MHz) de **238**.



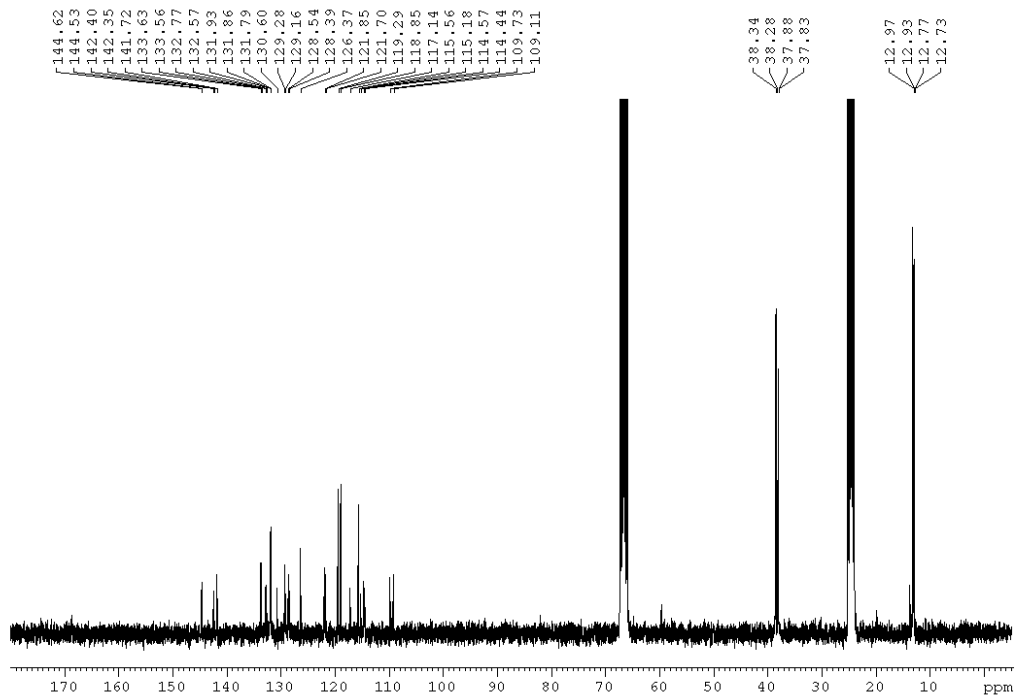


Figura A220. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (Acetona-d<sub>6</sub>, 75.47 MHz) de 238.

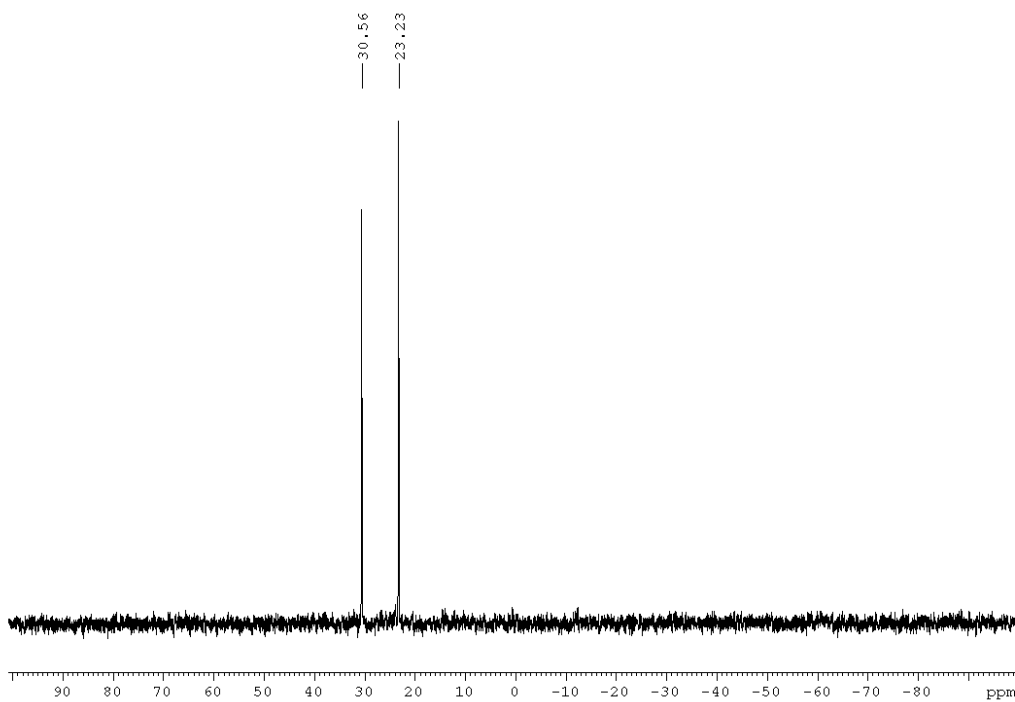
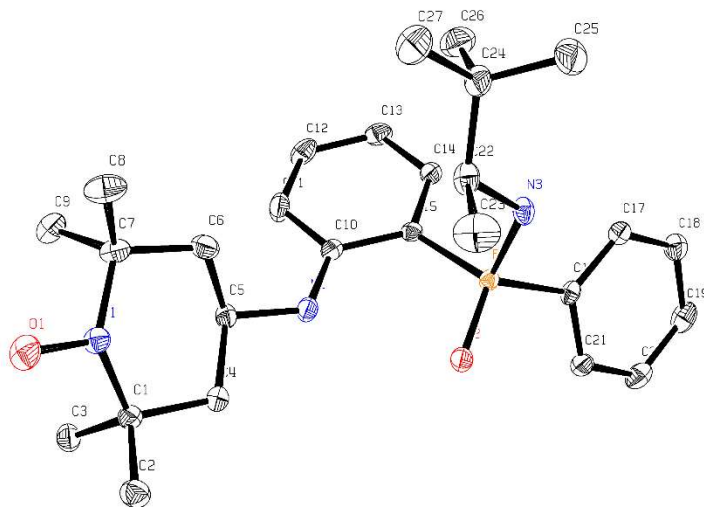
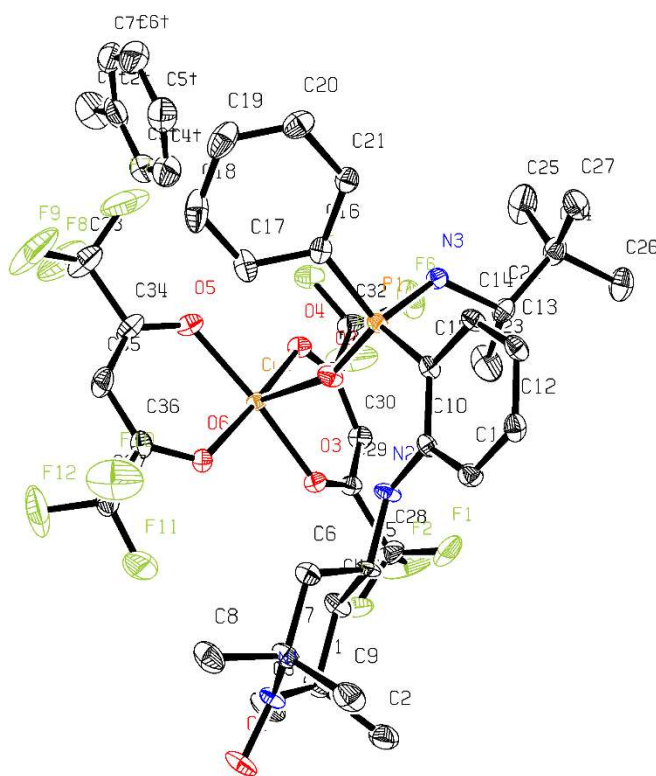


Figura A221. Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  (Acetona-d<sub>6</sub>, 121.50 MHz) de 238.

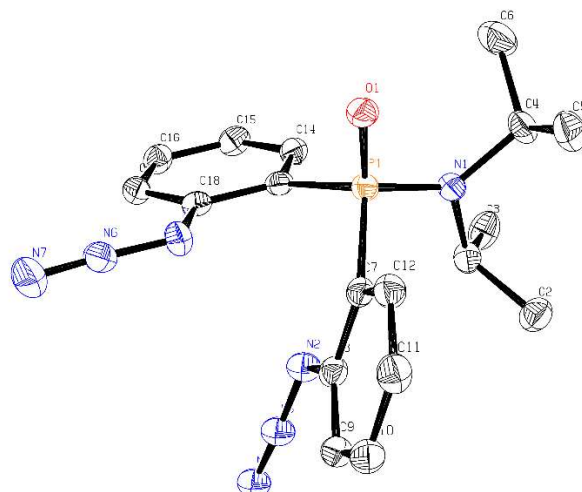
## Representación ORTEP de las estructuras cristalinas



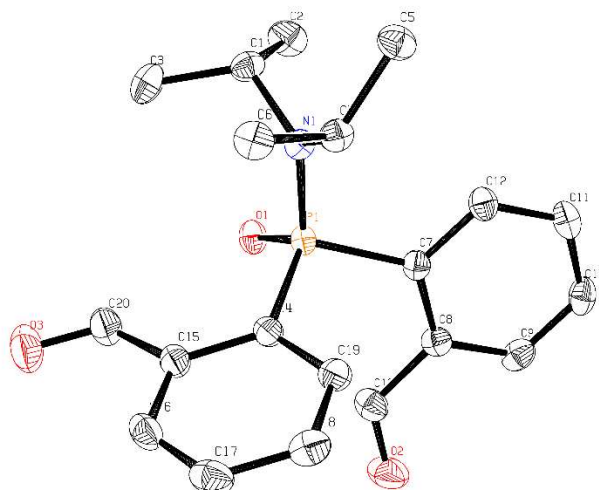
**Figura A222.** Estructura cristalina de **59** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



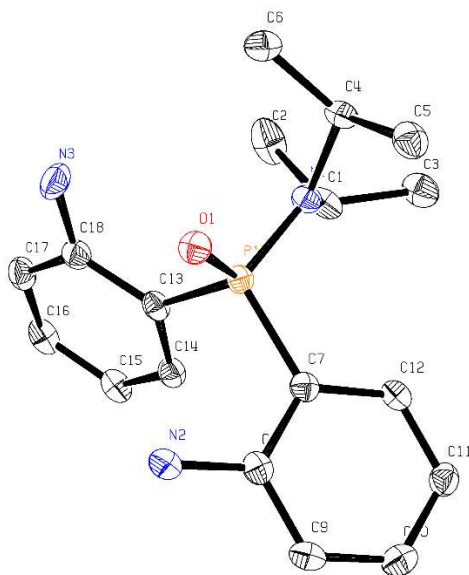
**Figura A223.** Estructura cristalina de **69** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



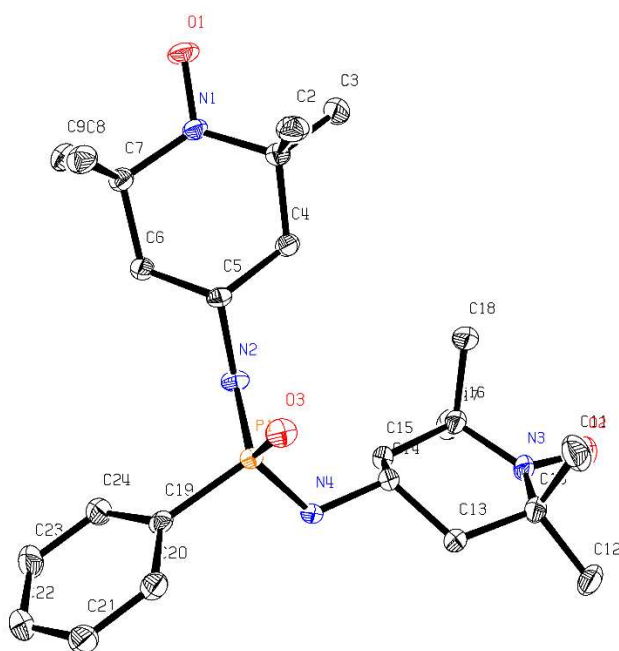
**Figura A224.** Estructura cristalina de **89** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



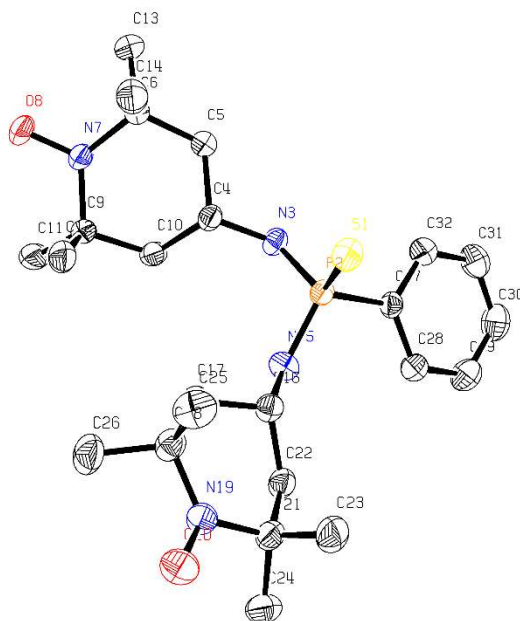
**Figura A225.** Estructura cristalina de **90** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



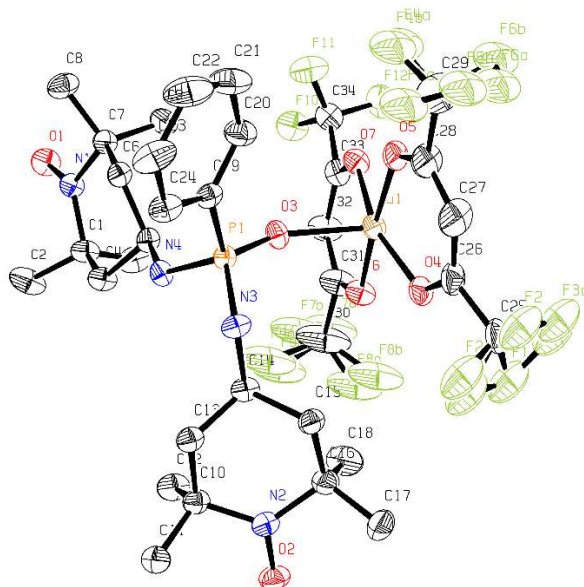
**Figura A226.** Estructura cristalina de **91** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



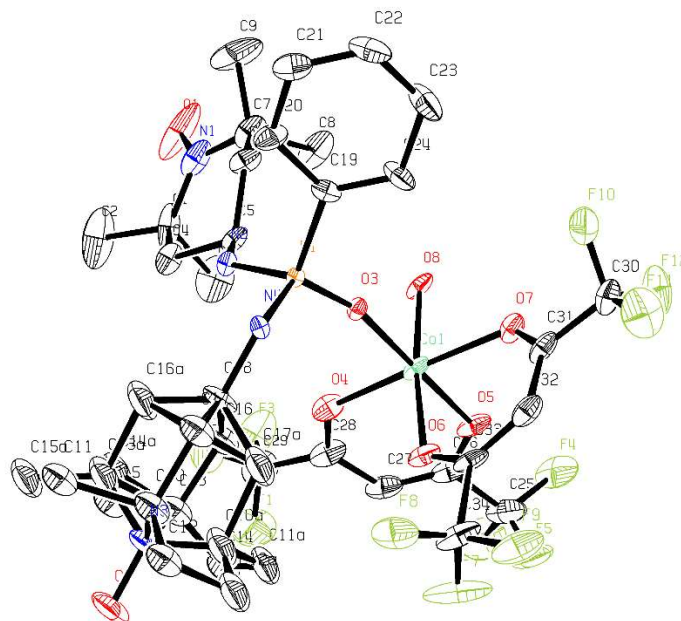
**Figura A227.** Estructura cristalina de **96** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



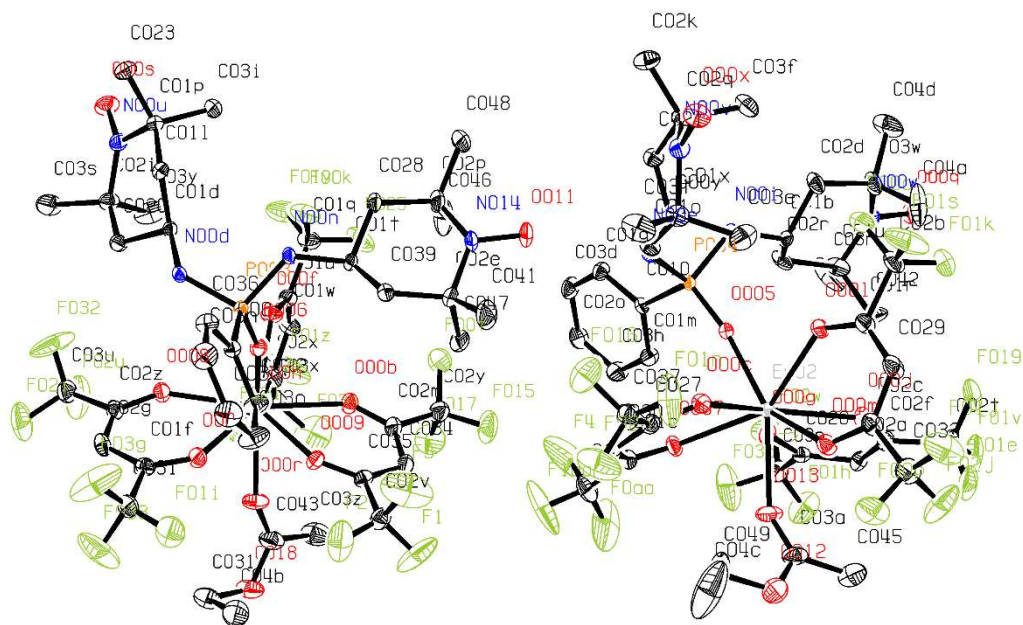
**Figura A228.** Estructura cristalina de **97** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



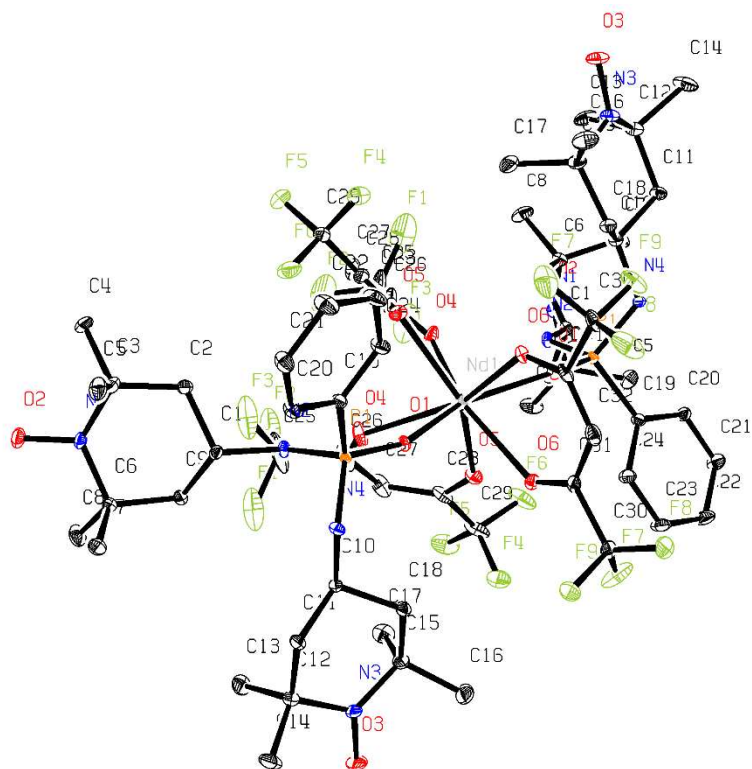
**Figura A229.** Estructura cristalina de **98** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



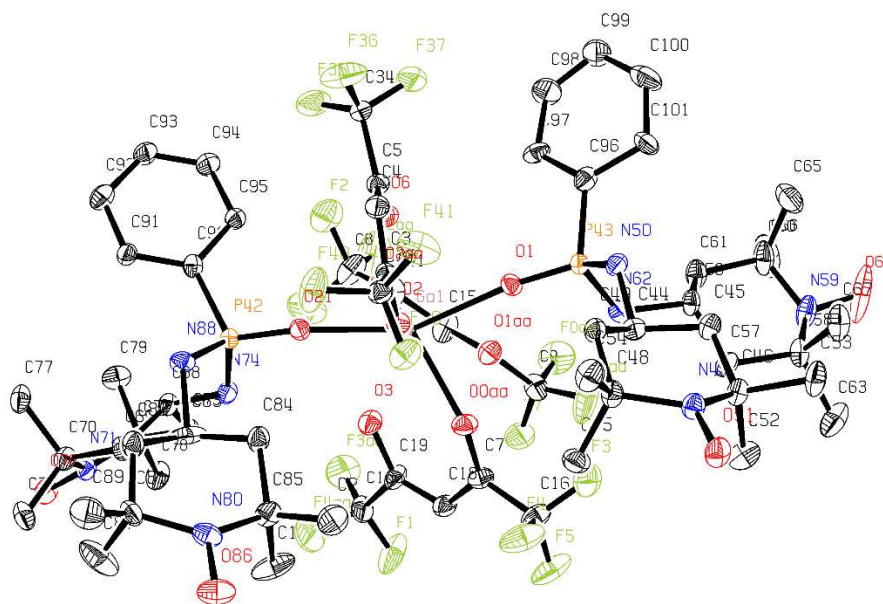
**Figura A230.** Estructura cristalina de **99** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



**Figura A231.** Estructura cristalina de **100** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

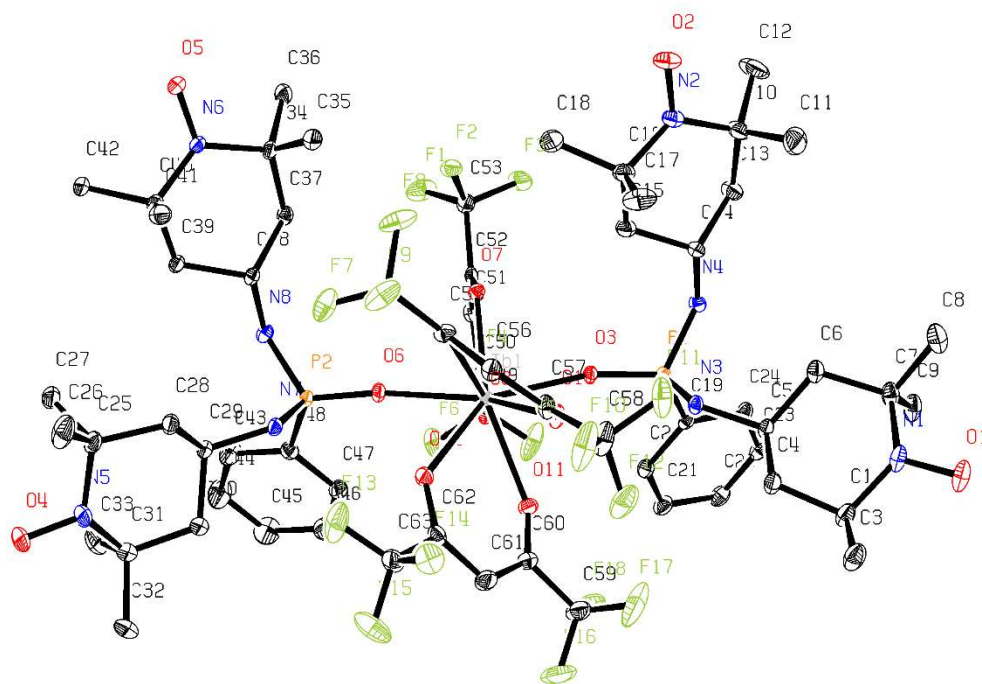


**Figura A232.** Estructura cristalina de **101** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

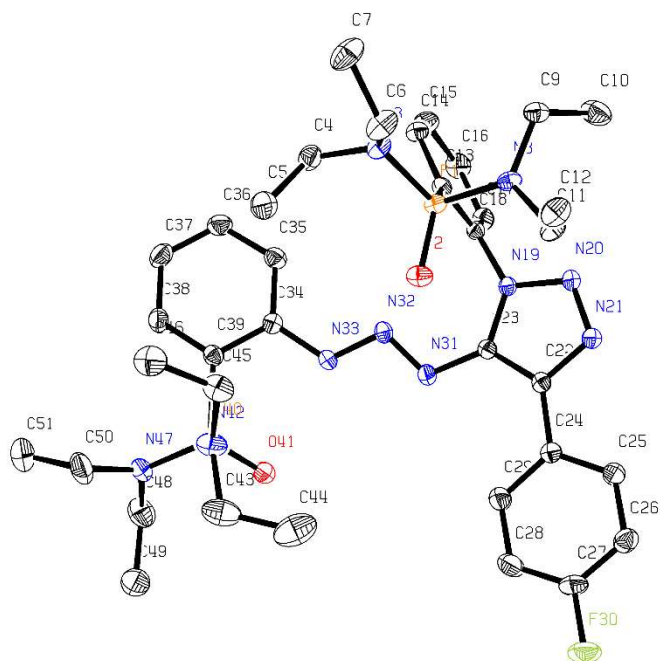


**Figura A233.** Estructura cristalina de **102** (elipsoides mostrados al 10% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



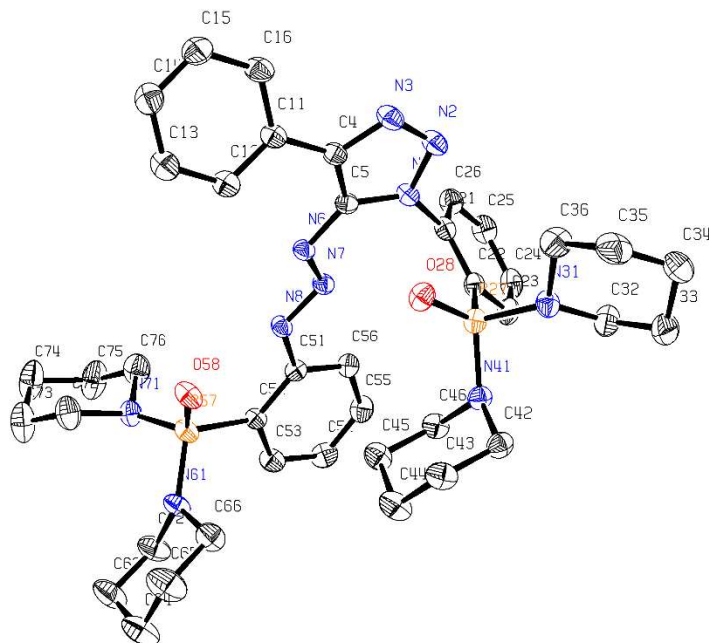


**Figura A234.** Estructura cristalina de **103** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

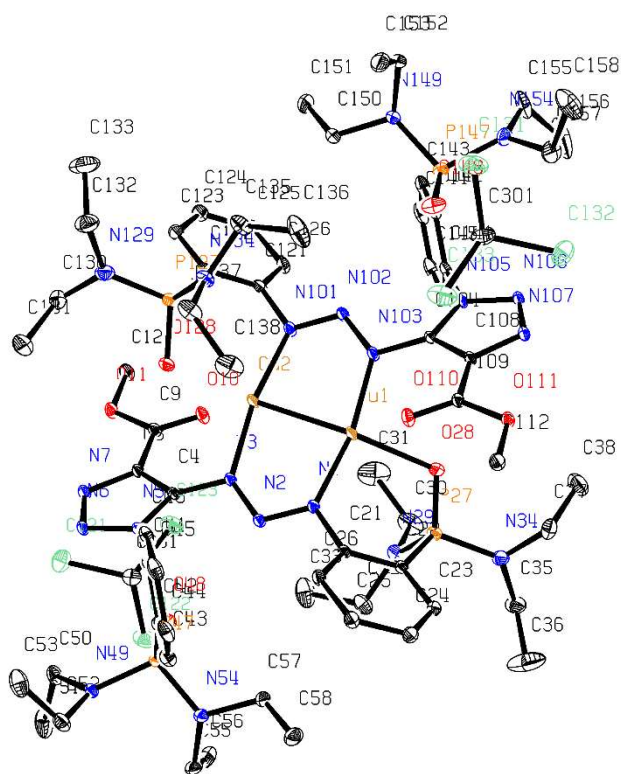


**Figura A235.** Estructura cristalina de **168b** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

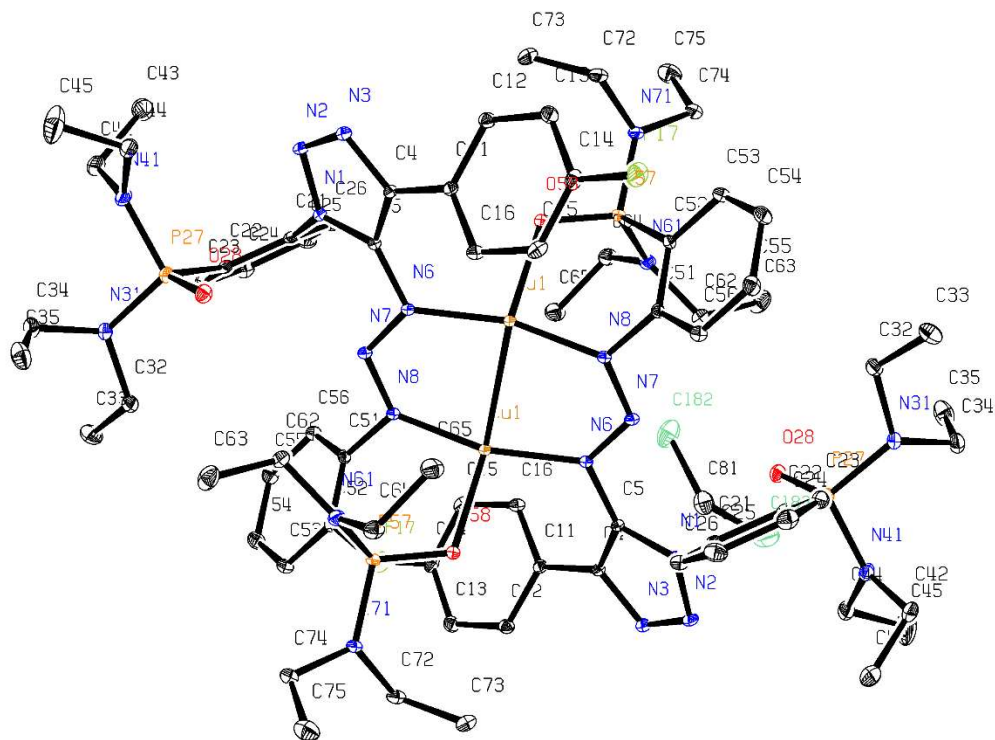




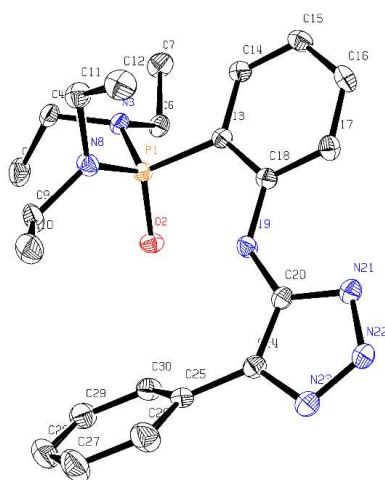
**Figura A236.** Estructura cristalina de **180** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



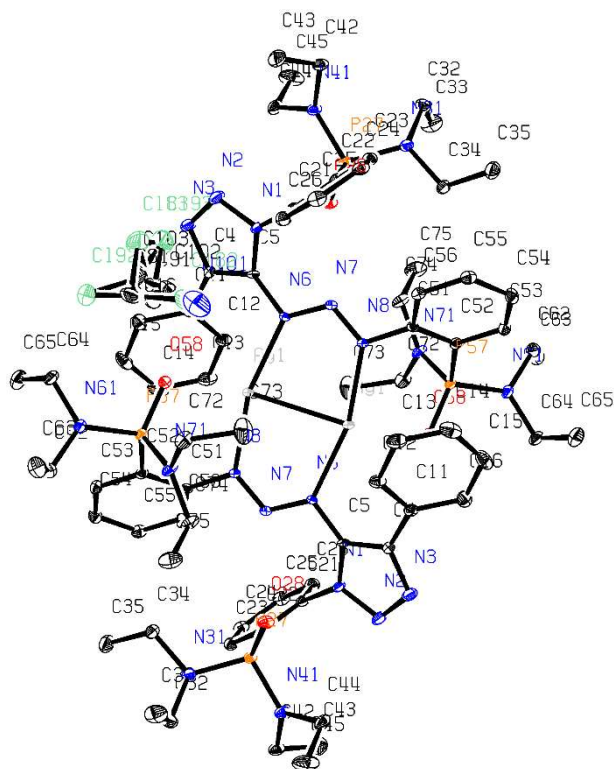
**Figura A237.** Estructura cristalina de **213** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



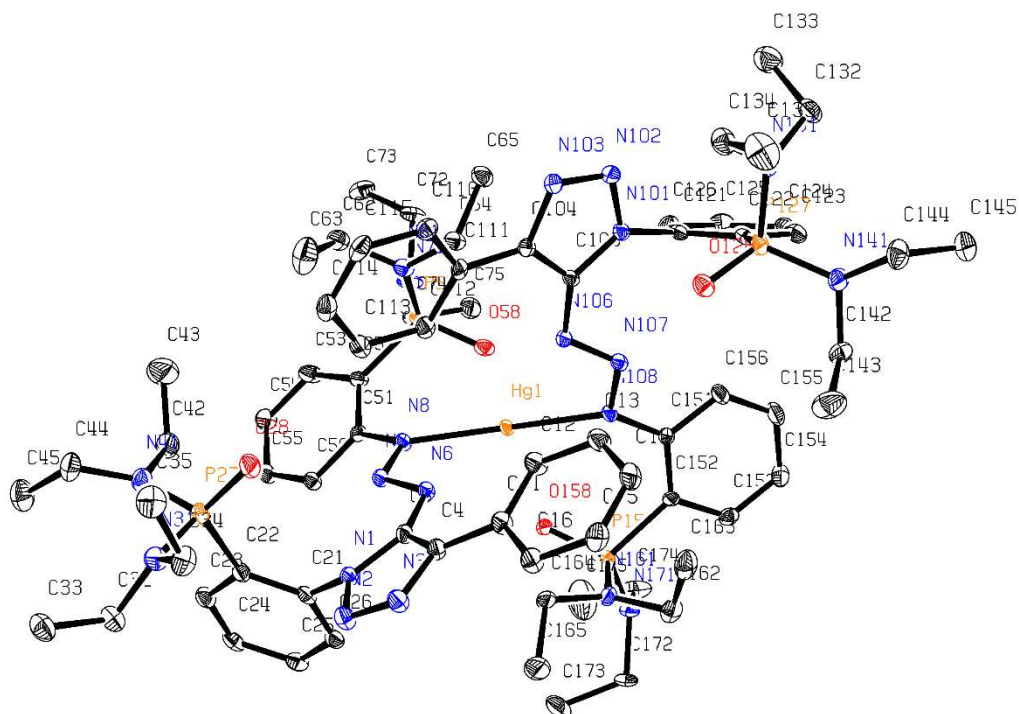
**Figura A238.** Estructura cristalina de **214** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



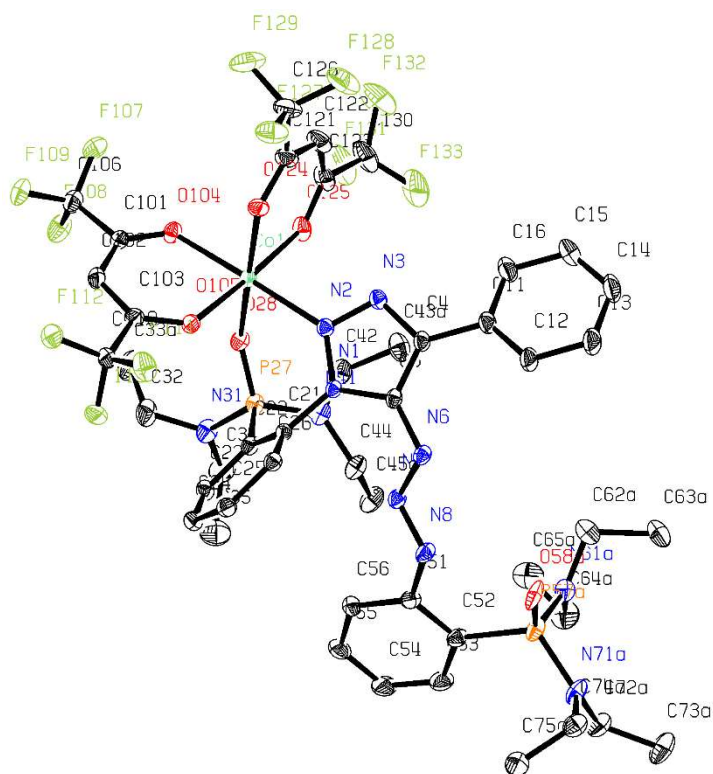
**Figura A239.** Estructura cristalina de **216** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



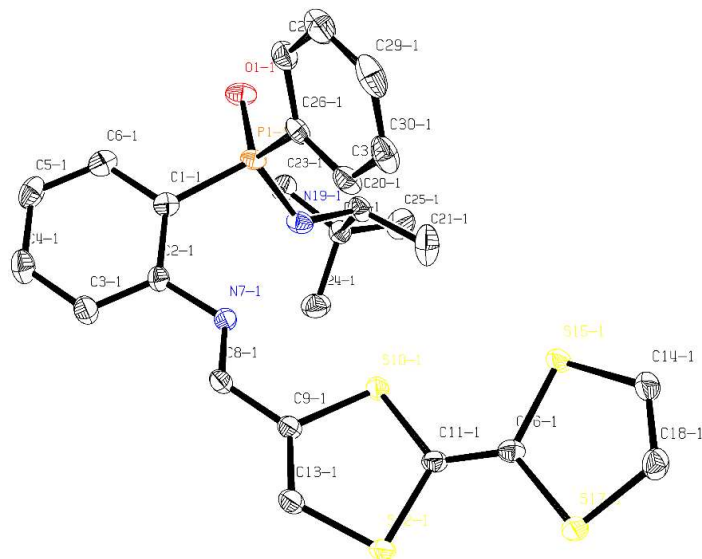
**Figura A240.** Estructura cristalina de **223** (elipsoides mostrados al 20% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



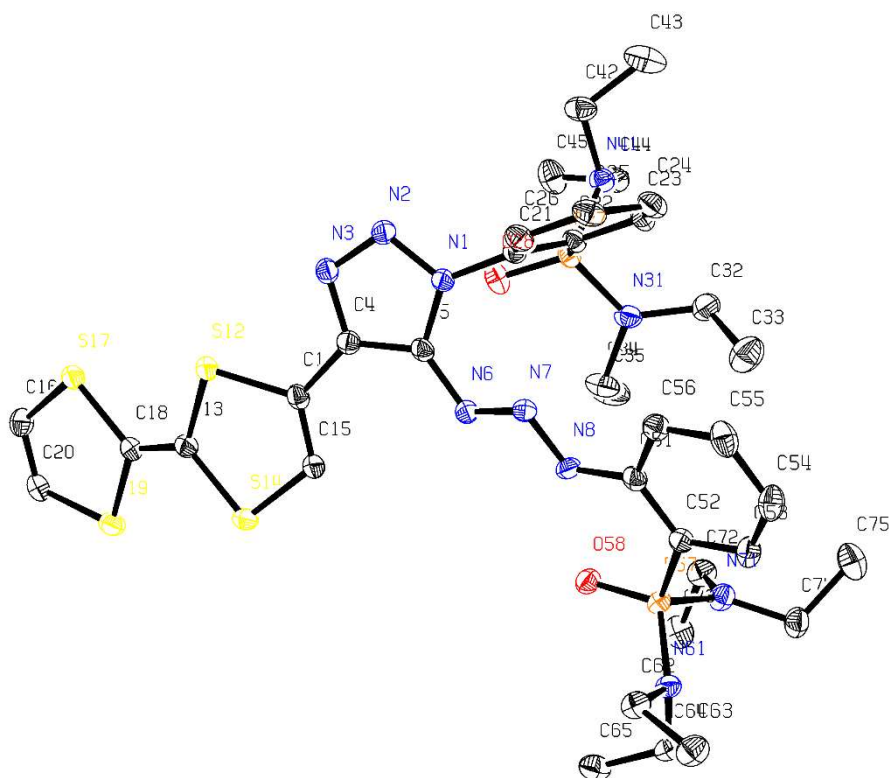
**Figura A241.** Estructura cristalina de **224** (elipsoides mostrados al 40% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



**Figura A242.** Estructura cristalina de **225** (elipsoides mostrados al 40% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



**Figura A243.** Estructura cristalina de **234** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.



**Figura A244.** Estructura cristalina de **238** (elipsoides mostrados al 50% de probabilidad) incluyendo numeración. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.